

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

32

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre BOULENGER

Interne des Hôpitaux de Paris

Licencié ès Sciences

Né le 27 Octobre 1910, à Choisy-le-Roi (Seine)

RÉTICULOSE
HISTIOCYTAIRE AIGUË
A ÉVOLUTION MALIGNE

Président : M. J. TROISIER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1941



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153709_0073



ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre BOULENGER

Interne des Hôpitaux de Paris

Licencié ès Sciences

Né le 27 Octobre 1910, à Choisy-le-Roi (Seine)

RÉTICULOSE
HISTIOCYTAIRE AIGUË
A ÉVOLUTION MALIGNE

Président : M. J. TROISIER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
Hygiène et clinique de la première enfance	FIESSINGER.
Clinique des maladies des enfants	LOEPER.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	RATHERY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...	LEREBoullet.
Clinique des maladies du système nerveux	NOBECOURT.
Clinique des maladies infectieuses	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique chirurgicale	GOUGEROT.
Clinique ophtalmologique	GUILLAIN.
Clinique urologique	LEMIERRE.
Clinique d'accouchements	CUNEO.
Clinique gynécologique	GOSSET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GREGOIRE.
Clinique thérapeutique médicale	LENORMANT.
Clinique oto-rhino-laryngologique	VELTER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique propédeutique	COUVELAIRE.
Clinique de la tuberculose	JEANNIN.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LEVY-SOLAL.
Clinique de cardiologie	MOCQUOT.
Clinique de neuro-chirurgie	OMBREDANNE.
Assistance médico-sociale	HARVIER.
Professeurs sans chaire	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	M. VILLARET.
	TROISIER.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	Glovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
BARIETY Pathologie médicale.
BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin). Hydrologie.
BONNET Bactériologie.
BOULANGER .. Chimie.
BOULIN Pathologie médicale.
BROUET Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.
CACHERA Pathologie médicale.
CORDIER Anatomie.
COSTE Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger). Urologie.
DELARUE Anatomie pathologique.
DELAY Pathologie médicale.
DEGREZ (H.) .. Physique.
DESOILLE Médecine légale.
DIGONNET Obstétrique.
DOGNON Physique.
FEVRE Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
cale.
GALLIARD Parasitologie.
GARCIN Pathologie médicale.
M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
thologique.
GAYET Physiologie.
DE GENNES ... Pathologie chirurgicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
M ^{me} J. LEVY...	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ... Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .		BASSET	
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ..	
CHEVALLIER ..		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES..	Clinique chirurgicale
DUVOIR	Clinique médicale.	LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET..	
HUGUENIN		MOURE	
LAROCHE (G.)..		QUENU	
LIAN			
MOREAU			
PIEDELIEVRE .			
SEZARY			

MM.

ECALLE	
METZGER	} Clinique obstétricale.
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

*En témoignage de notre affectueuse
collaboration.*

et

A MES ENFANTS

A Monsieur le Professeur J. TROISIER

Professeur de Clinique de la Tuberculose
Médecin de l'Hôpital Laënnec

*Qui m'a fait l'honneur de bien vouloir
présider cette thèse; en témoignage
de ma reconnaissance.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Agrégé J. CATHALA⁷
Médecin de l'Hôpital Trousseau

A MES MAITRES

Monsieur le Professeur P. AMEUILLE

Médecin de l'Hôpital Cochin

Monsieur le Professeur Agrégé M. BARIETY

Médecin de l'Hôtel-Dieu

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Monsieur le Professeur L. OMBREDANNE
Monsieur le Professeur P. CARNOT
Monsieur le Docteur Paul HALBRON

Externat :

Monsieur le Docteur F. TREMOLIERES
Monsieur le Professeur B. CUNEO
Monsieur le Docteur L. TIXIER
Monsieur le Docteur P. AMEUILLE

Internat :

Monsieur le Docteur MAILLARD
Monsieur le Docteur J. PARAF
Monsieur le Docteur P. AMEUILLE
Monsieur le Professeur Agrégé M. BARIETY
Monsieur le Professeur Agrégé J. CATHALA.

INTRODUCTION

L'objet de ce travail est l'étude d'une observation, que nous avons recueillie dans le service de notre Maître, le Professeur Agrégé CATHALA, auquel nous tenons à exprimer notre vive reconnaissance.

Au premier abord, cette observation ne rentre dans aucun des cadres anatomo-cliniques, que l'on envisage de façon courante et coutumière.

Elle a cependant de nombreux points communs avec des faits assez rares et de connaissance récente, dont le groupement dans le cadre des réticulo-endothélioses a déjà été indiqué par plusieurs auteurs. Pour l'ensemble de ces cas, nous pensons que le terme de « Réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne » est celui qui convient le mieux. Afin de justifier cette dénomination, nous étudierons successivement :

- notre observation personnelle,
- les caractères anatomo-cliniques de la réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne,

a place nosologique,
— et nous terminerons par l'exposé de vingt-trois observations, que nous faisons rentrer dans ce cadre, et que nous avons relevées dans les littératures française, allemande, américaine, anglaise, italienne et russe.

CHAPITRE PREMIER

REMARQUES PRELIMINAIRES

Depuis le début du siècle, tout comme les autres chapitres de la pathologie, mais de manière encore plus désordonnée, la pathologie du sang et des organes hématopoïétiques s'est enrichie avec rapidité d'observations, qui rentrent assez mal dans les cadres traditionnels. Ceux-ci, qui n'ont pu s'établir sur la base solide de l'étiologie ou de la physio-pathologie, sont essentiellement anatomo-cliniques et plus encore anatomiques que cliniques.

Tel type cellulaire prédominant dans le sang ou les tissus hémopoïétiques, telle formule leucocytaire, tel type architectural inflammatoire, hyperplasique ou métaplasique, prennent valeur de test pour légitimer la place assignée à tel fait dans la nomenclature. Ceci conduit à considérer les maladies comme des espèces et à essayer une systématique morphologique. Cette manière de faire, qui n'est pas satisfaisante pour l'esprit, est nécessaire en pratique. Symptômes et

lésions ne sont pas cependant les caractères d'une espèce véritable, mais seulement les réponses de l'organisme à des causes pathogènes inconnues.

Ceci explique peut-être pourquoi les observations isolées s'ajustent mal dans un cadre trop rigide et pourquoi un groupe d'observations assez voisines suscite inévitablement des rapprochements multiples non pas avec un seul, mais avec plusieurs types anatomo-cliniques nettement distincts.

Ces remarques s'appliquent d'une façon très particulière à certaines observations isolées rapportées depuis une trentaine d'années, sous des titres souvent différents. Les traits communs à tous ces cas sont presque uniquement d'ordre histologique et consistent en une altération particulière des divers éléments du système réticulo-endothélial.

Les principaux travaux en langue française, sur ce sujet, ont été publiés sous des noms différents par : MIZON; DEBENEDETTI et FLORENTIN; GRÉVILLIOT; FAVRE, CROIZAT, GUICHARD et DUMONT; P.-E. WEIL, CHEVALIER et SÉE; ROUSSY et OBERLING; OBERLING et GUÉRIN; HUGONOT et SOHIER; DUSTIN et WEIL; FIESSINGER, LARGET et ISIDOR; WEIL, PERLÈS et FOUREST.

A l'étranger, les auteurs russes ont les premiers attiré l'attention sur cette question avec le travail initial de BORRISOWA en 1903. Cet auteur, sous le titre : « Beiträge zur Kenntnis der Bantischenkrankheit und Splenomegalie », rapporte 3 cas de malades âgés respectivement de 52 ans, de 42 ans et de 19 mois. On note la présence d'une grosse rate et d'un gros

foie, d'une anémie marquée pouvant s'accompagner ultérieurement d'ictère et d'ascite. L'évolution fut lente, mais fatale. Au point de vue histologique, la rate, le foie, la moelle osseuse étaient remplis de grandes cellules arrondies de 20 microns de diamètre environ, de cellules géantes et de mégacaryocytes.

Depuis cette première publication, il nous faut citer : GOLDSCHMID et ISAAC; FIRKET et SOUZA CAMPOS; EWALD; LETTERER; SCHULTZ, WERMBTER et PUHL; AKIBA; KRAHN; SACHS et WOHLWILL; TSCHISTOWITSCH et BYKOWA; UGRUMOW; HITTMAIR; SWIRTSCHESKAJA; RICHTER; DUBINSKAJA; BYKOWA; TERPLAN et MITTELBACH; WASSILJEF; SPERONI et LLAMBIAS; TERPLAN; DOWNEY, PALMER et POWEL; GUIZETTI; BENECKE; LAZZARINI; CATTANEO; DERISCHANOFF; WIHMAN; FELLER et RISAK; GOLDZIEHER et HORNICK; ROULET; DAMESHEK; NORDENSON; SIWE; BASERGA; UNGAR; FOOT et OLCOTT; KLOSTERMEYER; BEAVER et JOHNSON; PARKS; WECHTL; WYSHEGORODZEWA; ZOLEZZI; SCOTT et ROBB-SMITH.

Nous rapportons, dans ce travail, l'observation d'une enfant de 10 ans ayant présenté une affection diffuse du système réticulaire, mise en évidence, durant la vie, grâce aux ponctions sternales et spléniques. En comparant ce cas aux faits similaires antérieurement décrits, sa place exacte nous a paru difficile à préciser et, pour le situer, nous avons dû chercher dans des groupes aussi éloignés que la lymphogranulomatose et le réticulosarcome, pour conclure à une maladie assez voisine des crypto-leucémies aiguës.

A schématiser, très en gros, pour qui n'est que

médecin et non histologiste ou hématologiste, l'histoire clinique, les symptômes, l'évolution, le pronostic sont ceux d'une leucémie aiguë. Histologiquement, hématologiquement, rien n'est plus inexact : ce n'est pas une leucose mais une réticulose. Si, cependant, l'on veut admettre que les leucoses aiguës et chroniques ne sont pas des espèces, mais des réponses à une agression, à un déséquilibre totalement inconnus, les réticuloses aiguës et chroniques, que nous avons à envisager, ne sont pourtant pas si formellement éloignées de celles-ci.

Simplement, au lieu de leucocytaire, la réponse est réticulaire. Quant aux symptômes, quant au pronostic, ils ne sont pas spécifiquement distincts.

CHAPITRE II

OBSERVATION (Personnelle)

A) ETUDE CLINIQUE

F..., Andrée, âgée de 10 ans et 11 mois, entre à l'Hôpital Trousseau le 1^{er} juin 1939 pour fièvre élevée et atteinte grave de l'état général.

Antécédents : Enfant née à terme, pesant 3 kgs 700. Outre la vaccination jennérienne, vaccination par le B.C.G. à la naissance, à 1 an et à 3 ans, et vaccination anti-diphtérique à 2 ans.

Maladies antérieures : Rougeole, varicelle, oreillons. La mère est bien portante; à noter un avortement à 5 mois et un accouchement prématuré à 6 mois et demi. Le père est éthylique. Une demi-sœur de 9 ans est bien portante et un demi-frère de 5 ans sourd-muet.

Bien portante jusqu'à l'an dernier, l'enfant présentait au milieu de 1938 de petites adénopathies cervicales. L'examen radioscopique, pratiqué alors dans un autre

hôpital, montra un « voile » au sommet du poulmon gauche. La cuti-réaction ne fut pas faite. Depuis, plusieurs examens ne montrèrent rien de particulier. L'enfant suivait sa classe normalement. Son poids augmentait régulièrement. L'appétit était normal.

Le début clinique de la maladie actuelle remonte à 1 mois et demi environ. Dans le courant d'avril 1939, apparurent des douleurs gastriques, de l'amaigrissement, de l'asthénie.

Cependant, elle continuait à suivre ses cours, lorsque, il y a huit jours, elle éprouva en classe un malaise subit, durant lequel elle perdit momentanément connaissance.

Depuis lors, elle a gardé le lit; la température oscille entre 38° et 39°5. L'anorexie est complète et l'asthénie très accentuée.

A l'examen, le 1^{er} juin 1939, l'enfant n'accuse aucun signe fonctionnel particulier. Elle est très pâle avec des conjonctives légèrement subictériques. Les lèvres sont sèches et ulcérées. La langue est saburrale. La gorge est normale.

L'abdomen, augmenté de volume, est parcouru par une circulation collatérale assez développée.

Le foie déborde largement le rebord costal et atteint presque l'ombilic.

La rate, proportionnellement encore plus volumineuse, déborde le rebord costal de 12 cm.

La consistance de ces deux organes est ferme. Leur surface est lisse.

La palpation est parfaitement indolore.

Il n'y a pas d'ascite; mais il existe un œdème léger des membres inférieurs. L'exploration des aires ganglionnaires fait sentir de petits ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux, fermes, indolents et mobiles.

Poumons, cœur, système nerveux sont normaux (T.A. = 10,5 — 7).

La température oscille entre 38° et 40°.

Diurèse autour de 750 cm³ : ni sucre, ni albumine.

Poids : 31 kgs 500.

Examens complémentaires :

Cuti-réaction négative. *Hémoculture* négative.

Numération globulaire : G. R. 3.040.000, G. B. 3.900, Hémoglobine 75 %, V. G. 1,2.

Equilibre leucocytaire : Poly. Neutro 68 %; Lympho 6 %; Monocytes 14 %; Myélocytes neutro 1 %; Plaques réticulées 11 %.

Temps de coagulation : 13 minutes. Temps de saignement : 4,50".

Réactions de HECHT, KAHN et MEINICKE négatives.

L'examen du culot de centrifugation urinaire ne révèle rien de particulier : culot peu important, quelques cellules épithéliales, quelques polynucléaires peu altérés.

Radiographie du thorax : parenchyme pulmonaire normal; les deux coupoles diaphragmatiques paraissent refoulées par les masses hépatiques et spléniques.

L'examen est encore complété par :

1° Le dosage des protides sanguins : protides

totaux = 45 p. 1000, sérine = 24,8 p. 1000, globuline = 20,2 p. 1000; rapport S/G = 1,2.

2° L'exploration de la fonction hépatique par l'épreuve de la galactosurie provoquée qui dénote une atteinte sérieuse de la fonction hépatique :

Urines	Volume	Galactosurie
de 7 h. à 9 h.	0 l. 060	37,3 p. 1000
de 9 h. à 11 h.	0 l. 050	20,83 p. 1000
de 11 h. à 13 h.	0 l. 050	2,79 p. 1000
de 13 h. à 17 h.	0 l. 060	néant
de 17 h. à 7 h.	0 l. 450	néant

En somme, nous étions en présence d'une hépatosplénomégalie fébrile, avec anémie, leucopénie, et tendance à la monocytose. Ces signes firent un moment penser au Kala-Azar. La formol-leuco-gélification resta cependant négative. La réaction monocytaire fit aussi envisager une mononucléose infectieuse; la réaction de PAUL et BUNNELL, elle aussi, fut négative.

En résumé, parmi tous les examens complémentaires, aucun n'oriente dans un sens très particulier.

Une ponction sternale (8 juin) et une ponction de la rate (9 juin) apportent les éléments nécessaires au diagnostic. Ces examens ont été faits par le Docteur MALLARMÉ, dont voici l'interprétation :

« 1° *Myélogramme* : A côté des éléments normaux de la moelle, myélocytes, normoblastes, mégacaryo-

cytes, on note, isolés ou groupés en amas, de nombreuses figures à *allure cancéreuse* avec un noyau lobé ou bourgeonnant, de multiples vacuoles très grandes ou très petites; un protoplasme bleu-gris pâle, vacuolé par endroits. Beaucoup d'éléments sont groupés sans limites nettes. Beaucoup d'autres sont réduits à leur seul noyau. Quelques-uns adhèrent à des filaments de tissu fibreux. Quelques-uns des éléments très grands ressemblent un peu à une cellule de Sternberg.

Conclusion : Réticulo-endothéliosarcome probable.

2° *Splénogramme* (fig. 1) : A part un ou deux lymphocytes et plasmocytes, tout l'étalement est fait d'une masse d'éléments cellulaires à noyaux irréguliers, bourgeonnants, avec de multiples nucléoles bleutés et de différentes tailles. Comme dans la moelle, protoplasme très clair, vacuolé ou absent, parfois nappe protoplasmique entre les noyaux.

Conclusion : Eléments cancéreux du système réticulo-endothélial de la rate. Réticulo-endothéliosarcome. »

On peut ajouter les détails suivants : le splénogramme montre, à côté des grands éléments bourgeonnants, des cellules plus petites à cytoplasme bleu pâle; leur noyau est plus régulier, mais présente les mêmes caractères tinctoriaux. Certains sont en mitose. Le

cytoplasme de certains éléments géants contient des débris phagocytés (hématies et plaquettes).

A la suite de ces résultats, diverses radiographies du squelette sont pratiquées (crâne, extrémités des os longs); elles ne révèlent aucune atteinte osseuse.

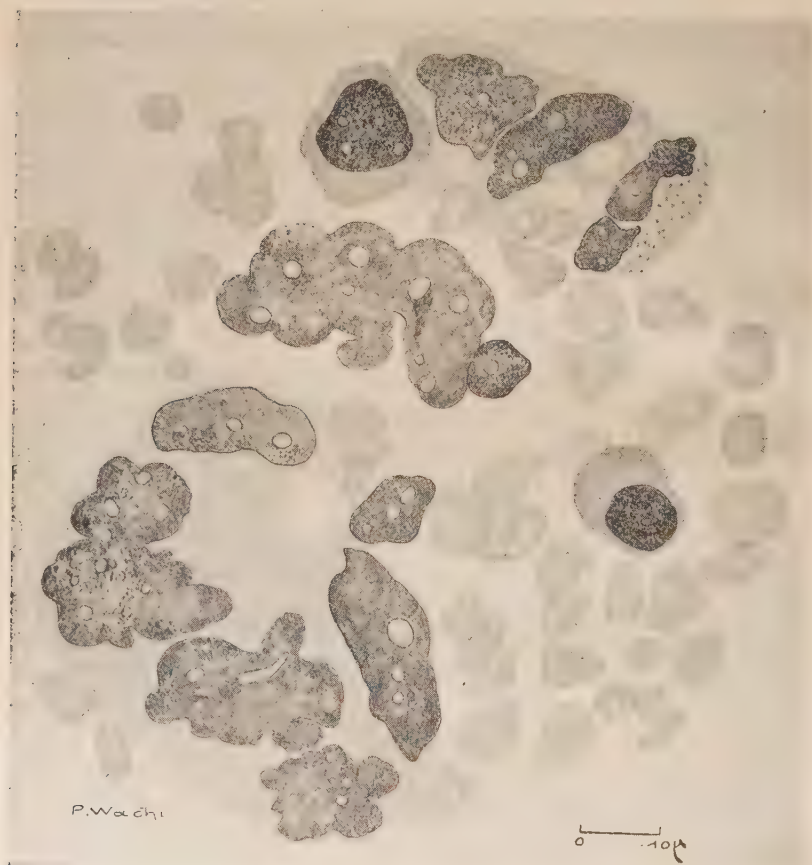


FIG. 1. — *Splénogramme* (May-Grünwald-Giemsa, Im. 120-Oc. 7) : Nombreuses cellules à noyaux bourgeonnants et irréguliers pourvus de plusieurs nucléoles. En bas, nappe protoplasmique entre les noyaux. Un érythroblaste, un plasmocyte, un neutrophile.

La radiothérapie est instituée : six séances du 14 juin au 30 juin à trois jours d'intervalle; deux larges portes d'entrée : une sur la rate, une sur le foie. Les portes d'entrée sont alternativement antérieures et postérieures. A chaque séance, et sur chaque porte d'entrée : 150 r.; au total : 1.800 r.

A la radiothérapie est associée l'opothérapie hépatique *per os* et en injections intramusculaires.

L'évolution de la maladie n'est nullement influencée par le traitement et la radiothérapie est suspendue le 30 juin à raison de l'anémie croissante.

Résultats des examens sanguins pratiqués pendant cette période :

	3 JUIN	8 JUIN	26 JUIN	30 JUIN	17 JUILLET
Hématics	3.040.000	2.330.000	2.160.000	1.460.000	1.310.000
					Aniso- cytose Polychro- misme
H. nucléées ...		1 %		2 %	2 %
Hémoglobine ..	75 %	65 %	65 %	55 %	45 %
Gl. blancs....	3.900	3.000	3.300	1.800	2.000
Poly. neutro...	68	63	74	64	67
Poly. éosin...		1			
Myéloc. neut..	1				
Lymphocytes ..	6	22	21	13	21
Moyens mono.		3			8
Monocytes ...	14		4		
Plaques réti- culées	11	11	1	23	1 cell. de Türk.

Les faits saillants de cette évolution sont :

La persistance de la fièvre qui oscille largement entre 37°-37°5 et 39°5-40° (fig. 7);

L'accentuation de la pâleur;

L'apparition de purpura et d'hémorragies sous forme d'épistaxis assez abondantes les 5 et 9 juin et sous forme d'hématurie microscopique décelée le 6 juillet;

L'augmentation progressive du volume de la rate qui déborde le rebord costal de 16 cm. le 26 juin; le 19 juillet, elle atteint presque la crête iliaque;

L'augmentation de l'œdème, qui infiltre successivement les jambes, les cuisses, la paroi abdominale, puis le visage;

L'apparition d'ascite et l'augmentation de la circulation collatérale;

L'apparition d'adénopathies cervicales (6 juillet) formées derrière l'oreille gauche de trois ganglions fermes de la taille d'une olive. Au niveau de l'aisselle gauche, on constate aussi des adénopathies.

L'état général décline vite et l'enfant succombe le 24 juillet 1939 après une évolution d'environ trois mois.

B) ETUDE ANATOMIQUE

AUTOPSIE

Abdomen : Volumineux, circulation veineuse collatérale importante, liquide d'ascite citrin (700 cm³ environ). Estomac et intestins normaux.

Foie : Volumineux, 1 kg 150, jaune pâle. A la coupe, aspect de dégénérescence graisseuse, piqueté hémorragique important.

Rate : Volumineuse, 1 kg 150. Elle adhère légère-

ment au péritoine. La surface est lisse et de coloration rouge foncé. A la coupe : coloration rouge foncé. Tout le pôle supérieur est occupé par une zone blanchâtre bien limitée qui ressemble à un infarctus blanc de la rate. Il y a également, à la partie moyenne, un infarctus blanc de la grosseur d'une noix. A part ces deux zones, tout le reste de la rate a un aspect à peu près uniforme.

Reins : Sensiblement normaux. D = 125 grammes; G = 100 grammes.

Pancréas et capsules surrénales normaux.

A noter : L'augmentation de volume des ganglions du hile splénique, des ganglions juxtapyloriques, préaortiques et mésentériques. Ces ganglions sont blanchâtres à la coupe; leur contenu paraît ramolli et, par endroits, il en sort un liquide d'aspect purulent.

Thorax : Les plèvres contiennent environ 300 cm³ de liquide séro-hémorragique. Poumons normaux. Le péricarde contient un peu de liquide citrin. Myocarde normal. La valvule mitrale présente de petites végétations molles et rougeâtres.

Ganglions médiastinaux hypertrophiés et à centre nécrosé.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Les fragments examinés comprennent la rate, le foie, les ganglions abdominaux et médiastinaux, le myocarde et les reins. Pour chaque fragment, colo-

rations à l'hématéine-éosine, de Van Gieson, de Giemsa. Dans le foie et la rate, coloration du fer par la méthode au bleu de Prusse.

Rate (fig. 2 et 3) : Au faible grossissement, l'architecture paraît considérablement modifiée; les corpuscules de Malpighi sont réduits à quelques petits îlots lymphoïdes à peine reconnaissables. Par endroits, on remarque de grandes cellules de taille anormale. Quelques zones en voie de nécrose.

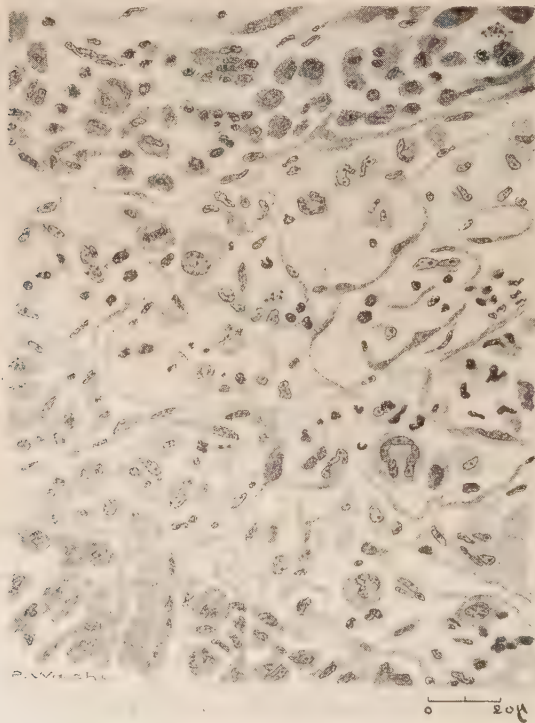


FIG. 2. — *Rate* (Hémat. éosine, Im. 65-Oc. 7) : Dans les mailles assez lâches du réticulum, nombreux histiocytes de taille différente.

Au fort grossissement, au sein d'un stroma formant des mailles assez lâches, le fond de la préparation est représenté par des éléments assez grands : noyau clair à chromatine finement ponctuée et à membrane nucléaire bien dessinée; la forme du noyau est variable, ovulaire ou arrondie quand les cellules sont libres

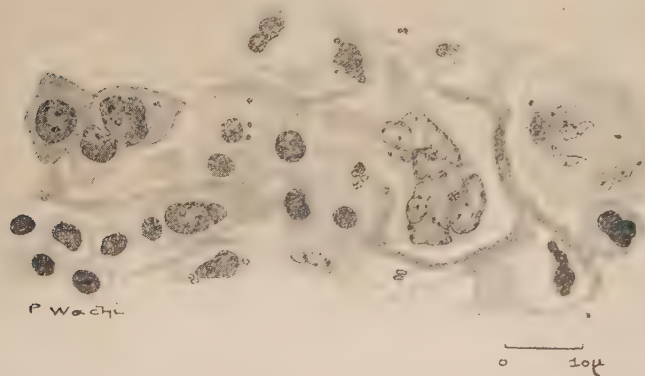


FIG. 3. — *Rat* (Van Gieson, Im. 120-Oc. 7) : Près du centre, cellule géante du type Sternberg; à droite, grande cellule à protoplasme vacuolaire riche en inclusions; à gauche, deux grands histiocytes.

(sinus), plus allongée quand les cellules sont tassées; certains aspects sont plus irréguliers, en point d'interrogation, en fer à cheval incomplet. Le volume du noyau est le double ou le triple de celui d'un lymphocyte. Le cytoplasme est assez volumineux, franchement éosinophile. Il contient, par endroits, quelques granulations colorées en rouge brun au Van Gieson. Les cellules sont souvent unies les unes aux autres par des prolongements assez courts et larges.

Outre ces éléments, on voit encore, mais en plus petit nombre, des cellules plus grandes :

Les unes ont un noyau unique, ayant les mêmes caractères finctoriaux que les précédentes; mais il est plus **grand** et plus contourné.

Les autres, vraiment géantes, ont un noyau bourgeonnant paraissant fait de plusieurs masses nucléaires accolées.

Quelques cellules **geantes** ont un noyau en pycnose. Les mitoses ne paraissent ni très nombreuses ni anormales.

Toutes ces cellules semblent dérivées du même type histiocytaire commun, et les formes de passage entre chaque type sont nombreuses. A côté de ces éléments, on observe, dans les mailles du réticulum, des lymphocytes, quelques hématies nucléées et quelques plasmocytes.

Malgré la radiothérapie, il n'y a pas de réaction scléreuse.

Au total, si l'on tient compte des modifications de forme dues à l'étalement, l'aspect général des coupes spléniques est *assez semblable au splénogramme, quant à la forme et au pourcentage des divers éléments observés.*

Foie (fig. 4) : Au faible grossissement, le tissu hépatique est très altéré. Nombreuses cellules en état de dégénérescence graisseuse. Seules, quelques travées de cellules hépatiques semblent normales. De plus, on observe de nombreuses cellules anormales disséminées sans ordre. Elles forment cependant des amas

plus denses au niveau des espaces portes et, de ces amas, partent des digitations qui infiltrent le parenchyme hépatique.

Au fort grossissement, les cellules anormales comprennent :



FIG. 4. — Foie (Van Gieson, Im. 120-Oc. 7) : Eléments à noyau bourgeonnant et histiocytes dans les capillaires hépatiques.

— d'une part, des cellules assez petites à noyau foncé et arrondi; ces cellules sont nombreuses au niveau des espaces portes;

— d'autre part, des cellules plus grandes, à tendance histiocyttaire, rappelant les cellules observées au niveau de la rate. Ces cellules sont réparties autour des espaces portes et entre les travées de Kiernan dans les capillaires hépatiques. La taille de ces cellules est variable. Certaines sont géantes, multinucléées et leurs noyaux sont disposés en fer à cheval ou en couronne. D'autres ont un noyau compact, bourgeonnant. Ces grandes cellules sont facilement repérées à un faible grossissement, car elles ont un protoplasme plus éosinophile que les cellules hépatiques, et elles paraissent situées dans une petite logette formée par l'élargissement du capillaire hépatique. Dans certains champs, avec un grossissement assez fort (oc. 6, obj. 7), nous avons pu en trouver de cinq à dix. Dans certains capillaires, on voit plusieurs de ces grandes cellules qui se suivent ou qui alternent avec des histiocytes plus petits et moins atypiques.

Le caractère commun à tous ces éléments est d'avoir, à part quelques noyaux en pycnose, un noyau clair à chromatine finement ponctuée. Les mitoses sont peu nombreuses. Ces cellules paraissent le plus souvent libres dans les capillaires hépatiques; cependant, à certains endroits, elles semblent accolées à l'endothélium capillaire; ailleurs, on a nettement l'impression qu'elles dérivent des cellules endothéliales

qui, par endroits, sont volumineuses et en partie détachées. Leur origine aux dépens des cellules de Küpfer est donc vraisemblable.

Ganglions (fig. 5 et 6) : L'architecture du ganglion est profondément modifiée. Les nodules lymphoïdes ont disparu et sont remplacés par d'autres cellules

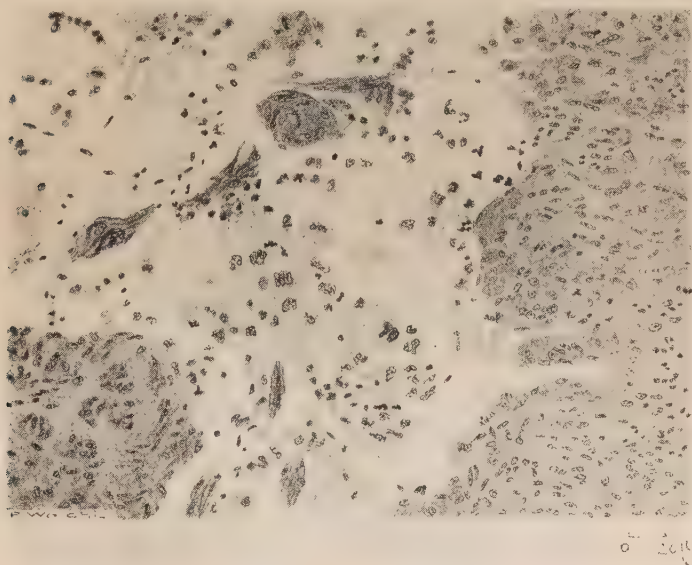


FIG. 5. — *Ganglion* (Van Gieson, Obj. 20-Oc. 10) : Sinus rempli d'histiocytes et de quelques éléments de grande taille à noyau contourné; de part et d'autre des sinus, cordons formés d'histiocytes et de quelques lymphocytes.

très différentes au milieu desquelles se trouvent quelques lymphocytes disséminés ou réunis en très petits îlots. Ces nouvelles cellules forment des cordons séparés par les sinus lymphatiques. Quelques petites zones de nécrose. Il n'y a pas de sclérose appréciable.

Au fort grossissement, dans les cordons, quelques lymphocytes, mais surtout grands éléments du système réticulaire. Leur noyau est volumineux, de 10 à 15 microns, de forme diverse, le plus souvent allongé ou

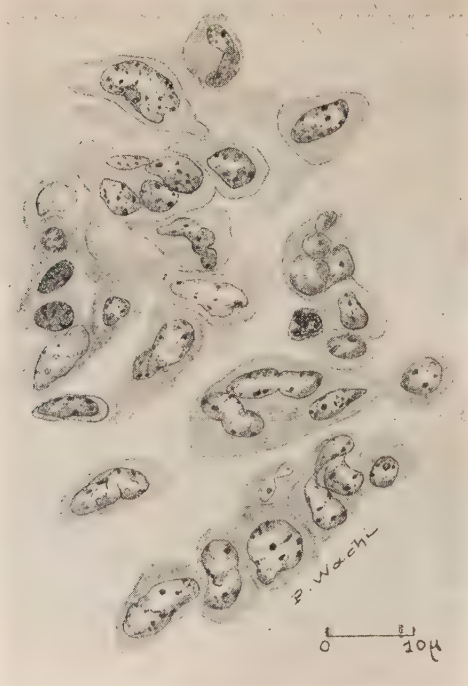


FIG. 6. — *Ganglion* (Van Gieson. Im. 120-Oc. 7) : Nombreux éléments multinucléés.

en poire, de teinte claire, à chromatine peu abondante, finement ponctuée; membrane nucléaire nette. Certains noyaux sont atypiques, boursoufflés ou bourgeonnants. Certains éléments géants paraissent formés de la juxtaposition de six à sept noyaux disposés

en couronne, ou en fer à cheval. Certains, même, semblent en avoir encore davantage et ont un aspect mûriforme. Le cytoplasme est franchement éosinophile. Certaines cellules sont isolées, d'autres sont unies entre elles par des prolongements courts et épais formant ainsi un réseau dans les mailles duquel se trouvent quelques lymphocytes. Les sinus sont remplis d'éléments analogues. On observe quelques figures de mitose. La capsule est partout intacte.

L'examen histologique du myocarde et des reins ne montre rien à signaler. Les autres organes n'ont pas été examinés histologiquement.

En résumé : Il existe une grande similitude entre les aspects histologiques constatés *post-mortem* et les aspects observés sur les frottis obtenus par ponction.

Il s'agit essentiellement d'une hyperplasie diffuse du système réticulo-endothélial, constatée au niveau du foie, de la rate, des ganglions et de la moelle osseuse. *C'est donc bien une réaction de système, faite en majorité d'éléments réticulaires plus ou moins modifiés associés à des cellules géantes qui peuvent réaliser trois types :*

- type multinucléé,
- type mégacaryocytaire,
- type cellule de Sternberg.

CHAPITRE III

DISCUSSION DU DIAGNOSTIC

Quels sont les traits saillants de cette observation?

En trois mois et demi, une enfant de 10 ans, sans passé pathologique notable, est emportée par une maladie cachectisante et anémiant d'allure hautement infectieuse, à propos de laquelle peuvent être éliminées toutes les infections courantes : tuberculose, endocardites, septicémies, parasitoses. De ce point de vue tout est négatif.

Le syndrome clinique, sans être pleinement explicite, a cependant des traits fortement marqués. L'hépatosplénomégalie et, plus tardivement, l'intumescence ganglionnaire sont les symptômes dominants qui permettent de poser fermement le diagnostic d'une infection de l'appareil hémopoïétique. Quant aux réactions sanguines, elles sont profondes, mais sans aucune spécificité : anémie légèrement hyperchrome avec leucopénie et tendance à la monocytose, purpura discret, tendance hémorragique. L'œdème,

puis, l'ascite, paraissent des symptômes contingents, en rapport avec la cachexie et l'anémie, bien que la circulation veineuse collatérale de l'abdomen indique un certain degré de gêne dans le domaine de la veine cave.

N'eût été l'absence de leucoblastose sanguine, un tel ensemble eût parfaitement cadré avec le diagnostic de leucémie aiguë. Depuis que la ponction sternale est devenue de pratique courante, on ne s'étonne plus de voir cette exploration déceler une cryptoleucémie jusqu'alors méconnue.

De fait, la ponction sternale et la ponction splénique écartent cette interprétation, mais révèlent l'envahissement de la moelle et du parenchyme splénique par un grand nombre d'éléments géants multinucléés de type mégacaryocytaire et histiocytaire. Un hématologiste particulièrement qualifié, M. MAL-

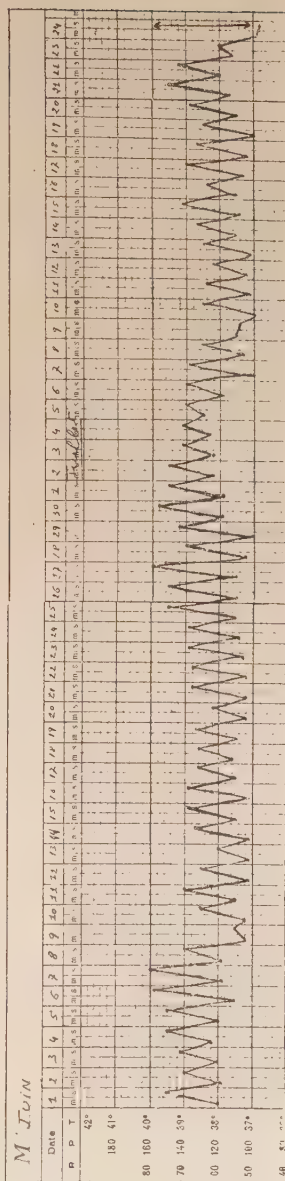


Fig. 7 — Courbe thermique

LARMÉ, les interpréta comme des éléments cancéreux du système réticulaire splénique.

L'examen anatomique, par contre, conduit à une constatation capitale. La rate n'est pas le siège d'une tumeur au sens où l'on entend d'ordinaire ce mot, production envahissante plus ou moins limitée à une portion de l'organe. Le processus pathologique est généralisé à l'ensemble du tissu splénique. Fait plus remarquable, il en est de même pour l'ensemble de la masse hépatique, dont les diverses sections ont un aspect uniforme, et pour tous les ganglions viscéraux, axillaires et inguinaux. Il en est très vraisemblablement de même de l'ensemble de la moelle osseuse, puisqu'une ponction faite au lieu d'élection dans le manubrium sternal ramène des éléments identiques à ceux qui sont décelés par la ponction splénique, identiques à ceux que l'examen histologique découvrira dans le foie et dans les ganglions.

Dans ces conditions, il serait arbitraire de fixer, ici ou là, le point de départ d'un processus qui s'avère identique dans ces différents organes et dans les différents points de chacun d'eux; il est donc impossible de parler d'un cancer à point de départ unicentrique, à extension locale diffuse et à métastases multiples dans les autres tissus hémopoïétiques. Les seuls organes atteints sont, en effet, les organes du système hémopoïétique : rate, foie, ganglions, moelle osseuse.

La maladie se présente donc comme une maladie de système étendue à tout le système réticulaire hépato-

spléno-myélo-ganglionnaire, qui est affecté d'un processus hyperplasique diffus.

On conçoit très bien que cette hyperplasie diffuse puisse être qualifiée de maligne, non pas seulement au sens clinique, mais au sens histologique de ce mot; le bouleversement architectural, la diffusion envahissante de cellules métatypiques et même atypiques autoriseraient une telle interprétation, bien que partout la prolifération cellulaire reste strictement localisée à l'organe atteint, sans qu'il y ait effraction de la capsule. Mais, pour ne rien préjuger, la qualification de réticulose histiocytaire diffuse aiguë à évolution maligne est celle qui résume le mieux l'ensemble des constatations cliniques et anatomiques.

CHAPITRE IV

LA RÉTICULOSE HISTIOCYTAIRE AIGÜE A ÉVOLUTION MALIGNE ESSAI D'INDIVIDUALISATION ANATOMO-CLINIQUE

Dans le cadre des réticulo-endothélioses, nombreux sont les auteurs qui ont déjà envisagé l'isolement d'un type anatomo-clinique particulier. La plupart estimaient, cependant, cette tentative prématurée; car, bien qu'ayant un certain nombre de points communs, les cas différaient encore notablement entre eux.

Après avoir étudié minutieusement la littérature que nous avons pu nous procurer, nous croyons pouvoir faire entrer dans ce cadre les observations des auteurs suivants : LETTERER; SCHULTZ, WERMBTER et PUHL; AKIBA; SACHS et WOHLWILL; TSCHISTOWITSCH et BYKOWA; UGRUMOW; BYKOWA; TERPLAN; GUIZETTI; DERISCHANOFF; ROULET (obs. 7); DAMESHEK; NORDENSON; FOOT et OLCOTT; ROUSSY et OBERLING; KLOSTERMEYER; BEAVER et JOHNSON; DUSTIN et WEIL; ZOLEZZI;

SCOTT et ROBB-SMITH (4 obs.). Ce sont ces observations, dont nous donnons le résumé à la fin de notre travail.

Ces cas ont été rapportés sous des titres différents : réticulose systématisée, réticulose aleucémique aiguë, réticulose histiocytaire, réticulose syncytiale, réticulo-endothéliose aiguë, histiocytose non lipoïdique, hyperplasie systématisée du système R. E., maladie proliférative du système R. E., cas atypique de maladie de Hodgkin, etc...

Les premières observations sont décrites par leurs auteurs comme des cas exceptionnels. Tous sont d'accord pour conclure à la difficulté d'un diagnostic exact. Certains essaient de les intégrer dans les cadres déjà connus (lymphogranulomatose maligne atypique, leucoses aiguës, sarcomatoses généralisées, etc.): D'autres estiment qu'il s'agit, peut-être, d'une affection spéciale; mais les cas en sont encore trop peu nombreux pour créer un type pathologique nouveau.

Ces dernières années, par contre, un important travail de synthèse a déjà été fait et nous a grandement facilité la connaissance des travaux antérieurs. En 1933, FOOT et OLCOTT, à l'occasion d'une observation personnelle, font la revue d'une vingtaine de cas publiés antérieurement sous le nom de réticulo-endothéliose ou de réticulose aleucémique. Ils étudient les caractères communs à ces observations qui comprennent des maladies aiguës et chroniques. Au terme de réticulose, ils préféreraient substituer celui d'histiocytose non lipoïdique.

Cliniquement, disent-ils, le tableau est très variable. Tous les âges peuvent être atteints. Souvent, la maladie succède à une infection récente locale (otite, angine, etc.). La rate est toujours augmentée de volume, le foie est gros chez les enfants, mais variable chez les adultes. La tuméfaction ganglionnaire est fréquente, mais non constante. Le purpura et la tendance hémorragique sont très fréquents. La température est variable. Au point de vue sanguin, il y a, en général, anémie et leucopénie. Une atteinte osseuse a été décelée assez fréquemment par l'examen radiologique.

L'examen anatomique montre une augmentation de volume des organes hématopoïétiques et quelquefois une raréfaction du tissu spongieux de l'os. Le thymus est fréquemment atteint.

Histologiquement, la rate, les ganglions, le foie, la moelle osseuse sont le siège d'une prolifération de cellules réticulaires *qui peut avoir l'aspect hyperplasique simple ou l'aspect pseudo-néoplasique*. Il s'agit de larges cellules mononucléées, à tendance *phagocytaire*, à protoplasme basophile. Le noyau est variable, souvent vésiculeux. Quelques cellules sont multinucléées; d'autres sont géantes, mais restent un peu différentes des cellules de Langhans et de Sternberg. Certaines ont une grande ressemblance avec les mégacaryocytes. La dégénérescence graisseuse du foie est très fréquente.

L'étiologie de ces cas est soumise à diverses théories, inflammatoire, toxique, parenté avec les leucoses,

auxquelles vont à peu près également les préférences des auteurs.

En réalité, le tableau commun établi par les observateurs américains est un peu schématique et l'analyse des faits montre qu'il est pratiquement impossible de réunir dans un seul tableau l'ensemble des cas dits de réticulose aleucémique.

OBERLING et GUÉRIN, en 1934, montrent que toutes ces observations constituent ce qu'ils appellent des « *réticuloses et réticulo-endothélioses pures* ». Mais ils démembrent ce cadre en un certain nombre de types anatomo-cliniques, dont deux nous intéressent actuellement : la réticulose aiguë du nourrisson et la réticulose aiguë de l'adulte.

a) *La réticulose aiguë avec purpura du nourrisson* comprend les faits signalés par LETTERER en premier, puis par AKIBA, TERILAN, GUIZZETI, UHER, ROUSSY et OBERLING.

Il s'agit de jeunes enfants de moins de 2 ans. La maladie débute brusquement et se manifeste par du purpura, de la fièvre, des tuméfactions ganglionnaires et spléniques. L'état général décline rapidement et l'évolution est fatale en quelques semaines. Dans la plupart des cas, on note des manifestations infectieuses locales (otites, etc...), qui apparaissent au cours de l'affection ou la précèdent de peu.

L'anémie est de règle, le nombre des G. R. oscille autour de 3 millions, la leucocytose est variable, mais il y a tendance à la lymphocytose et à la monocytose.

L'autopsie montre, en dehors des lésions cutanées, une rate volumineuse, molle, avec de petits foyers hémorragiques et nécrotiques, et un gros foie gras-seux. La tuméfaction du tissu lymphoïde intéresse parfois, dans une large mesure, l'appareil lymphatique intestinal et donne des images qui rappellent de très près la fièvre typhoïde.

L'examen histologique révèle une prolifération diffuse des éléments réticulaires qui prennent l'aspect de gros macrophages et ressemblent de très près à des cellules typhiques. Cette prolifération s'effectue dans toute l'étendue du système R. E., notamment dans la rate, le foie, les ganglions, la moelle osseuse et dans le derme. D'après l'ensemble des caractères anatomo-cliniques et évolutifs, il s'agit, concluent-ils, de toute évidence, d'un processus infectieux, voire septicémique. Mais les examens bactériologiques du sang et des organes hémopoïétiques n'ont donné, jusqu'ici, aucun résultat concluant.

b) *La réticulose aiguë de l'adulte* (UGRIUMOW, obs. 2 de REINSTORFF, plusieurs cas de TERPLAN et MITTELBACH) réalise une image morbide très semblable à celle du nourrisson.

Elle se présente comme un syndrome infectieux aigu avec hépato-splénomégalie. Les modifications hématologiques et histologiques sont à peu près identiques aux précédentes. Les auteurs estiment que la grande ressemblance de ces deux formes de réticulose fait penser qu'il s'agit peut-être du même processus morbide, mais en l'absence de toute notion

étiologique on ne peut guère être plus affirmatif à ce sujet.

En somme, ce travail nous montre la première tentative d'individualisation de types anatomo-cliniques tranchés, au sein du groupe si disparate des réticulo-endothélioses.

DUSTIN et WEIL, en 1936, publient un cas de réticulo-endothéliose avec anémie grave, qu'ils nomment : réticulose syncytiale. A cette occasion, ils font une analyse très complète des cas qui peuvent être authentiquement incorporés dans le groupe des réticuloses vraies, à l'exception des formes leucémiques, réticulo-sarcomateuses ou lymphogranulomateuses. Ils établissent un résumé synoptique qui a l'avantage de permettre un groupement facile et rapide des cas en catégories. Mais, s'ils redonnent la description des caractères anatomo-cliniques communs aux réticuloses vraies, ils font, à l'intérieur de ce vaste cadre, une classification presque purement histologique, basée sur la prédominance de tel ou tel aspect cellulaire. Nous donnons les détails de cette classification au chapitre suivant concernant la situation nosologique de la réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne.

C'est à deux auteurs anglais, SCOTT et ROBB-SMITH, dont le travail a fait récemment l'objet d'une étude de RAVINA, que revient le mérite d'avoir individualisé nettement un type anatomo-clinique défini, sous le nom de *réticulose histiocytaire médullaire*. Ces auteurs, complétant ainsi leurs travaux antérieurs, rap-

portent quatre observations personnelles et six observations puisées dans la littérature (TSCHISTOWITSCH et BYKOWA, 1928; BYKOWA, 1928; DERISCHANOFF, 1931; DAMESHEK, 1931; NORDENSON, 1934; BEAVER et JOHNSON, 1934).

Ces dix cas, disent SCOTT et ROBB-SMITH, sont identiques et justifient une description unique dont voici les grandes lignes :

Cliniquement, l'allure générale est celle d'une maladie fébrile, avec altération rapide de l'état général, évoluant vers la mort en une moyenne de trois mois. La rate est toujours volumineuse. Le foie et les ganglions sont augmentés de volume dans presque tous les cas.

Le purpura et l'ictère sont très fréquents à la fin de l'évolution.

L'étude du sang fournit les signes distinctifs d'avec les leucoses aiguës : anémie constante avec leucopénie.

Du point de vue histologique, la prolifération intense et systématisée d'histiocytes à pouvoir phagocytaire développé est caractéristique.

Le type clinique que nous isolons sous le nom de réticulose histiocytaire aiguë, à évolution maligne, à l'occasion d'une observation personnelle, ne vient que compléter ces travaux antérieurs. Et nous pensons que, sans forcer les faits, il peut englober un certain nombre d'observations qui comprennent, en premier lieu, la réticulose histiocytaire médullaire de SCOTT et ROBB-SMITH, les réticuloses syncytiales de DUSTIN

et WEIL, certains des cas rapportés par OBERLING et GUÉRIN, et quelques autres cas relevés dans la littérature.

La tentative de groupement de ces diverses réticuloses pures à évolution aiguë est-elle légitime? On peut objecter, évidemment, qu'il existe certaines différences entre chacune des vingt-quatre observations que nous rapportons. Mais ceci est commun à toutes les maladies, si bien classées et connues soient-elles.

Nous ne dissimulerons pas que ce groupement est certainement défectueux : il doit d'abord être incomplet; malgré notre désir, nous n'avons pu fouiller toute la littérature; de plus, des observations analogues ont été publiées sous des noms très différents et leur recherche est des plus difficiles. Des observations un peu anciennes ne contiennent souvent pas les renseignements qui permettraient une classification précise; ainsi l'intéressante observation de LOY-GUE et CLARION qui mériterait à plus d'un titre d'être rapprochée de ce que nous décrivons. Inversement, au nom de caractères anatomo-cliniques insuffisamment stricts, nous englobons peut-être des faits, en réalité, différents. Si défectueux soit-il, ce cadre nous paraît cependant utile comme base de recherches ultérieures.

Certains arguments, enfin, pourraient être opposés à ce groupement au nom de l'étiologie. Ainsi GUICHARD estime que les faits signalés par LETTERER, AKIBA, GUZZETTI devraient être classés à part. Dans le cas d'AKIBA, l'examen histologique a montré, par endroits,

des amas de streptocoques et, de là, certains concluent à une septicémie à streptocoques. De même, dans les observations de LETTERER et de GUIZZETTI, on se demande si l'existence d'une otite suppurée ancienne ne serait pas le point de départ de cette prolifération diffuse du tissu R. E.

Ces auteurs pensent qu'il s'agit là de réactions probablement secondaires et opposent ces cas aux réticulo-endothélioses vraiment pures, c'est-à-dire celles où aucune étiologie, même aussi fragile que les précédentes, ne peut être incriminée.

En fait, dans le cadre des réticuloses aiguës que nous avons réunies, on a toujours l'impression qu'il doit s'agir d'une réaction à un processus infectieux quelconque mais, dans tous les cas, les recherches orientées dans ce sens sont restées infructueuses. Aussi, il ne nous semble pas que l'on puisse séparer ces cas au nom d'une prétendue étiologie encore totalement inconnue, et c'est ce qui fait justement la difficulté de tout groupement solide et cohérent.

Ces réserves étant faites, nous allons décrire maintenant la réticulose histiocytaire aiguë, à évolution maligne.

a) *Description clinique :*

L'affection est essentiellement caractérisée par :

- une splénomégalie importante, associée à une augmentation de volume variable du foie et des ganglions,
- un syndrome infectieux net,

une anémie avec leucopénie et tendance à la mononucléose,

une évolution aiguë et fatale.

L'âge est des plus variables et la maladie s'observe depuis les premiers mois de la vie jusqu'à la vieillesse. Il faut remarquer, cependant, une certaine prédilection pour les jeunes enfants; notre groupement d'observations comprend huit enfants de moins de 3 ans, sur un total de vingt-deux cas. Les propriétés prolifératives du tissu R. E. sont vraisemblablement plus développées chez les jeunes sujets.

L'anamnèse ne révèle, en général, rien de spécial. Il n'existe, en particulier, aucun caractère familial. On ne retrouve pas, non plus, la notion d'autres affections hématologiques chez les proches parents.

Le début est, en général, assez brusque. Parfois, se retrouve la notion de troubles vagues ayant duré quelques jours ou semaines : asthénie, anorexie, troubles digestifs variés, algies diverses, souvent à localisation osseuse.

Puis apparaissent la fièvre, la pâleur, associées à une asthénie importante. Un purpura précoce, des hémorragies diverses, la tuméfaction de certaines aires ganglionnaires peuvent se manifester d'emblée.

Parfois les signes infectieux orientent vers le diagnostic de fièvre typhoïde, comme dans les cas d'UGRIUMOW et de BEAVER et JOHNSON.

Rapidement, le tableau clinique se complète :

La pâleur est importante, les muqueuses sont déco-

lorées et ceci témoigne d'une anémie variable mais toujours nette. Le subictère est assez fréquemment observé. Le purpura est très fréquent. Il peut survenir d'emblée; plus souvent, il apparaît au cours de l'évolution. Il se manifeste sous forme de pétéchies ou d'ecchymoses plus ou moins étendues, généralisées ou localisées à une partie du corps. Les hémorragies sont fréquentes et témoignent d'une grande tendance hémorragique : épistaxis, hémoptysies discrètes, gingivorragies, hématoméses, hémorragies intestinales, hématuries microscopiques, hémorragies au niveau des points d'injection. Les phénomènes inflammatoires bucco-pharyngés sont assez souvent signalés; parfois simples ulcérations gingivales ou labiales, pharyngite banale, mais parfois aussi sous forme de processus ulcéro-nécrotique au niveau des amygdales (AKIBA, KLOSTERMEYER, LETTERER, cas 2 et 3 de SCOTT et ROBB-SMITH).

Le signe majeur est la splénomégalie.

A part l'observation de NORDENSON, dans laquelle la rate paraissait normale à l'examen clinique, elle est toujours volumineuse, débordant le rebord costal de plusieurs travers de doigt et parfois encore davantage (10, 15, 22 cm.). La surface palpable est lisse et régulière. Elle est, en général, indolente.

Le foie est atteint d'une façon plus variable. Souvent, et principalement chez les enfants, il est très volumineux et déborde largement; sa surface est lisse. Mais il peut avoir un volume sensiblement normal.

L'abdomen est plus ou moins distendu et parfois sillonné d'une légère circulation collatérale. Au début, il n'y a pas d'ascite; mais celle-ci peut apparaître au cours de l'évolution, ainsi que l'œdème des membres inférieurs.

Les ganglions sont souvent normaux; parfois, au niveau du cou, des aisselles ou de l'aîne, ils sont légèrement augmentés de volume; ils sont alors indolents, fermes, mobiles entre eux et par rapport aux plans sus et sous-jacents. Au cours de l'évolution, *leur augmentation de volume, ou l'extension à des groupes jusque-là respectés* est fréquente. *Mais si l'atteinte ganglionnaire n'est pas toujours macroscopiquement évidente, nous verrons qu'elle est toujours histologiquement certaine.*

Les signes infectieux sont constants, et la fièvre est notée dans toutes les observations. De type variable, elle est souvent élevée, atteignant ou dépassant 39°. Elle est généralement largement oscillante, parfois intermittente. L'asthénie et l'anorexie sont de règle.

Cet élément infectieux fait souvent rechercher un diagnostic particulier : fièvre typhoïde dans le cas d'UGRIUMOW; dans notre cas, Kala-Azar et mononucléose infectieuse sont discutés; BEAVER et JOHNSON envisagent aussi les diagnostics de fièvre typhoïde, de tularémie et de fièvre de Malte. A ce sujet, signalons que les divers examens pratiqués dans le but de rechercher une étiologie — hémocultures, inoculations d'émulsions d'organes, réactions d'agglutination diverses — n'ont donné jusqu'ici aucun résultat.

A ces signes principaux s'ajoutent, dans quelques observations, la description de symptômes supplémentaires. Nous ne voulons pas parler des complications intercurrentes qui précèdent ou accompagnent la maladie (otite, suppurations sous-cutanées, complications pulmonaires). Elles ont peut-être une signification étiologique qu'il est impossible de préciser actuellement.

Mais il existe, par contre, des signes particuliers qu'il faut signaler. Dans deux cas (KLOSTERMEYER; SCHULTZ, WERMBTER et PUHL), il existe de petites tuméfactions sous-cutanées au niveau de la tête, de la région occipitale, de la racine du nez, qui pourraient faire envisager le diagnostic de chlorome. Dans le cas de KLOSTERMEYER, la ponction de ces petites tumeurs a ramené des cellules réticulaires analogues à celles trouvées par ponction ganglionnaire.

Dans quatre observations (NORDENSON, GUIZETTI, FOOT et OLCOTT, SCHULTZ, WERMBTER et PUHL), il existe des signes osseux consistant en une désintégration plus ou moins importante de certaines zones du squelette. Cette désintégration osseuse est attribuée généralement à la prolifération des cellules réticulaires.

b) Modifications hématologiques.

L'anémie est de règle; parfois assez légère, elle se traduit, en général, par un taux globulaire de 3 millions par mm^3 . Ce taux baisse souvent, au cours de l'évolution, et peut atteindre 1.500.000 ou moins.

Cette anémie est orthochrome ou légèrement hyper-

chrome. L'anisocytose, la polychromatophilie, la poïkilocytose sont de règle. Dans quelques observations, on note la présence d'hématies nucléées et de réticulocytes.

Le taux des leucocytes est parfois sensiblement normal, mais généralement abaissé : 3.000 ou 2.000 par mm^3 . Ce taux baisse souvent au cours de l'évolution (jusqu'à 800 et 700 dans deux cas de SCOTT et ROBB-SMITH). La leucopénie de certaines observations va de pair avec les processus nécrotiques signalés au niveau du pharynx.

Le pourcentage leucocytaire présente un très grand intérêt; dans l'ensemble, la leucopénie ne s'accompagne pas d'une modification considérable de l'équilibre leucocytaire. Cependant si, dans certains cas, on peut observer encore 70 % de neutrophiles avec un taux de 2.000 à 1.500 G. B., il y a, le plus souvent, une tendance à la mononucléose. Et la proportion moyenne de l'ensemble monocyte-lymphocyte égale 40 à 50 %. Il peut s'agir d'une lymphocytose simple, mais fréquemment existe une monocytose, allant de 10 à 40 %. Les éléments observés sont, en général, des éléments mûrs et l'on n'observe aucune forme jeune. L'injection d'adrénaline, dans les cas où elle a été faite, n'a mis en évidence aucune cellule jeune. *En somme, l'exame sanguin permet une très nette discrimination d'avec les leucoses et les syndromes agranulocytaires.*

Il ne serait pas conforme à la vérité de méconnaître les cas qui ne rentrent pas dans ce schéma. Dans

les observations de GUIZETTI, LETTERER, UGRIUMOW, le chiffre leucocytaire égale respectivement : 15.300, 26.000 et 36.000. Cette élévation de la leucocytose est facilement expliquée, dans les deux premiers cas, par l'existence de foyers suppurés locaux; mais, dans celui d'UGRIUMOW, il n'y a aucun fait de ce genre. Enfin, l'observation de KLOSTERMEYER comporte 99 % de lymphocytes.

Le taux des plaquettes n'est pas mentionné dans toutes les observations; il est, en général, abaissé mais de façon variable (40.000; 100.000; 8.200). Dans le cas de FOOT et OLCOTT, après splénectomie, le taux des plaquettes est remonté de 90.000 à 300.000.

Les temps de saignement et de coagulation sont souvent peu modifiés; mais un allongement du temps de saignement et un signe du lacet positif sont notés dans quelques observations.

c) *Les ponctions complémentaires* (rate, moelle osseuse, ganglions) ont été rarement pratiquées. Aussi, l'état de la moelle osseuse, prélevée durant la vie, n'est pas indiqué dans la plupart des observations. DAMESHEK signale la présence de larges cellules à noyaux pâles et vésiculaires, de quelques cellules géantes et de quelques figures mitotiques. Dans l'observation 3 de SCOTT et ROBB-SMITH, la ponction médullaire est normale. A part ces deux cas et le nôtre, cet examen n'est signalé dans aucune autre observation. Etant donné les résultats fournis par l'examen *post-mortem*, il est logique d'admettre que, comme

dans notre cas, la ponction sternale doit pouvoir permettre de démontrer précocement la prolifération réticulaire.

La ponction ganglionnaire est signalée par KLOSTERMEYER, qui met ainsi en évidence des lymphocytes et beaucoup de cellules plus grandes, donnant une oxydase réaction négative et qui sont des cellules réticulaires proliférées.

La ponction splénique, enfin, n'est relatée que dans notre observation. Comme la ponction sternale, elle nous a permis de prouver précocement la prolifération du système réticulo-endothélial.

d) *L'évolution.*

Elle est rapide et fatale. Certaines formes sont très brèves (quelques semaines), d'autres un peu plus prolongées se terminent au bout de quelques mois (cinq à six mois au maximum). La durée moyenne est d'environ deux à trois mois. La persistance de la fièvre, l'augmentation de volume du foie et de la rate, le purpura, l'apparition d'œdèmes, la survenue fréquente d'un ictère préterminal, l'aggravation de l'anémie sont les phénomènes marquants de cette évolution.

e) *Les essais thérapeutiques* ont toujours été infructueux; la splénectomie a été pratiquée dans deux cas : dans l'un (DERISCHANOFF), elle a été rapidement suivie de décès.

Dans l'autre (FOOT et OLCOTT), l'ablation de la rate a semblé avoir un heureux résultat; le purpura a dis-

paru, les plaquettes ont augmenté de 90.000 à 300.000 et les leucocytes de 4.000 à 9.000. Mais ce mieux fut transitoire et la mort survint trois mois plus tard, précédée de la réapparition du purpura et d'une augmentation encore plus considérable du volume du foie.

Cet échec de la splénectomie se comprend bien si l'on admet qu'il s'agit non pas d'une maladie à début splénique, mais bien d'une affection d'emblée systématisée et à début vraisemblablement pluricentrique. C'est là l'intérêt de faire précocement les ponctions complémentaires, sternale et ganglionnaire. La constatation d'une atteinte aussi diffuse vient contre-indiquer toute tentative de splénectomie.

La radiothérapie pratiquée seulement dans notre observation ne nous a donné aucun résultat appréciable.

Quant aux transfusions répétées, elles ont été souvent pratiquées, mais ne semblent d'aucun intérêt.

f) *A l'autopsie*, on note fréquemment la présence de pétéchies viscérales multiples.

Les ganglions lymphatiques sont le siège d'une augmentation de volume modérée, mais généralisée à tous les groupes. Ils sont bien limités et n'adhèrent pas aux plans voisins. Parfois fermes en totalité, ils peuvent être aussi nécrosés au centre. La surface de section ne présente pas d'aspect particulier.

La rate est volumineuse : 150 à 200 gr. chez le nourrisson, de 300 gr. à 3 kg. 700 chez le grand enfant et l'adulte. Il n'y a, en général, pas de péricapnité. La

surface de section est souvent uniforme, violet foncé. Assez souvent se dessinent de petits nodules gris-blancs, vraisemblablement nécrotiques, de quelques millimètres à 2 ou 3 cm. de diamètre. Il y a, en outre, de petits infarctus et des aires hémorragiques. En aucun cas, on observe un aspect tumoral.

Le foie est volumineux et gras; il est souvent lisse, mais peut présenter aussi des aires nécrotiques.

La moelle osseuse ne présente pas d'aspect macroscopique bien particulier.

Souvent, enfin, existe une tuméfaction de l'appareil lymphatique intestinal (plaques de Peyer et follicules clos), qui peut ressembler aux aspects observés dans la fièvre typhoïde.

g) *Les descriptions histologiques* sont toutes assez voisines, bien que rédigées en termes différents. L'examen montre constamment une prolifération systématisée du tissu réticulaire au niveau de la rate, du foie, des ganglions et de la moelle osseuse.

Mais, dans de nombreux cas, la prolifération histiocyttaire dépasse ce cadre et s'observe au niveau de l'appareil lymphoïde intestinal, au niveau des foyers purpuriques du derme, au niveau des poumons, des reins, du myocarde, du thymus et de la mésoglie. Dans les organes dépourvus de réticulum, on admet qu'il s'agit d'une prolifération des histiocytes du tissu interstitiel.

Les aspects réalisés peuvent être ceux de l'hyperplasie simple, mais assez souvent la morphologie cel-

lulaire peut être pseudo-néoplasique. Cependant, fait important, il n'y a pas de malignité histologique; en particulier, pas de tendance à l'envahissement des organes voisins; *la prolifération reste bien limitée par la capsule de l'organe atteint* (rate, ganglions, etc.).

Description des types cellulaires : L'élément le plus abondant est représenté par des histiocytes ou des prohistiocytes : cellules de la taille d'un grand lymphocyte, de forme globuleuse, polyédrique ou légèrement ovulaire. Le cytoplasme est le plus souvent éosinophile, parfois légèrement basophile. Le noyau est arrondi, mais parfois échancré et même assez irrégulier. Il est, le plus souvent, assez clair, à chromatine finement poussiéreuse; parfois existent un ou deux nucléoles bien visibles.

A côté de ces cellules on trouve constamment, mais en quantité variable, des cellules géantes qui dérivent des précédentes, auxquelles les relie des formes de transition, et qui peuvent réaliser divers aspects :

cellules géantes à gros noyau ovoïde pourvu de plusieurs nucléoles,

cellules géantes à noyau bourgeonnant, plurilobé, mûriforme, ressemblant de très près à des mégacaryocytes ou à des cellules de Sternberg,

cellules géantes multinucléées, soit à quelques noyaux, soit à un nombre très élevé (40), réalisant alors de grands symplastes plurinucléés.

Aucune observation ne signale de cellule du type Langhans. Doit-on, comme certains l'ont proposé (DUSTIN et WEIL), en se basant sur la prédominance

de tel ou tel type cellulaire, distinguer des formes à prédominance histiocytaire, des formes à prédominance histiomégacaryocytaire, des formes à prédominance histiosyncytiale?

A vrai dire, une telle distinction purement histologique ne nous paraît pas nécessaire; les aspects bourgeonnants, plurilobés, multinucléés doivent avoir, en effet, tous la même signification et ils coexistent en proportion variable dans presque tous les cas.

La signification exacte de ces éléments est difficile à préciser; nous pensons, cependant, qu'ils ont pour le diagnostic et le pronostic une certaine valeur, analogue, peut-être, à celle que l'on attribue aux cellules souches dans les leucoses aiguës. On ne peut dire, pourtant, qu'ils soient spécifiques de la forme que nous individualisons. On observe des éléments semblables au cours de certaines réticuloses chroniques, de certains processus blastomateux, et nous les croyons très proches, sinon identiques aux cellules de Sternberg. Mais nous pensons qu'ils sont la traduction d'une certaine réponse du tissu réticulo-endothélial, dont le pronostic est en général fatal.

Caractères communs : Toutes ces cellules ont, en général, un *pouvoir phagocytaire développé* et l'on observe dans le cytoplasme des histiocytes et des cellules géantes des G. R., des leucocytes, des débris cellulaires ou pigmentaires. La sidéropexie est assez marquée dans les cellules proliférées du foie et de la rate. Les mitoses sont fréquentes.

Comme caractères négatifs, il faut retenir le résul-

tat négatif de la réaction des oxydases, et l'absence d'inclusions lipoïdiques dans les cas où les techniques spéciales ont été mises en œuvre.

Topographie des lésions : Dans les organes hémo-poïétiques, la prolifération est généralement diffuse, sans formation de nodules. Dans la rate, les cellules se trouvent dans la pulpe, les sinus; les corpuscules de Malpighi sont presque complètement envahis. L'endothélium des sinus participe souvent au processus d'hyperplasie. Dans les ganglions, les follicules sont réduits à de petits amas de lymphocytes et les cellules proliférées envahissent les follicules, les cordons et les sinus. Dans le foie, la prolifération cellulaire est surtout périportale et sinusale. Les cellules de Küpfer participent souvent au processus.

Signalons, enfin, qu'il est impossible de différencier les formes où la prolifération serait plus réticulaire qu'endothéliale ou inversement. Dans l'ensemble, les cellules sont isolées les unes des autres, mais parfois ébauchent une disposition syncytiale. La plupart sont libres, d'autres sont encore reliées aux mailles du réticulum.

Les colorations électives mettent en évidence leur rapport étroit avec les fibres de réticuline.

Lésions associées : Une des caractéristiques des réticuloses aiguës est l'aspect assez uniforme de la prolifération cellulaire. Les autres éléments cellulaires se réduisent à des érythrocytes ou des érythroblastes, quelques plasmocytes et lymphocytes. Il n'y a ni réaction myéloïde, ni production de collagène.

Il faut signaler la relative fréquence des *aires hémorragiques* et des *zones de nécrose*.

Telle est, dans ses grandes lignes, la réticulose histiocyttaire aiguë, à évolution maligne, qui se présente comme une maladie d'allure infectieuse frappant tout le système réticulaire.

CHAPITRE V

SITUATION NOSOLOGIQUE DE LA RÉTICULOSE HISTIOCYTAIRE AIGÜE A ÉVOLUTION MALIGNE AU SEIN DES AFFECTIONS DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

I. — PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

Avant toute étude sur la classification des diverses maladies du S. R. E., il est indispensable de préciser les notions actuelles concernant les limites et la physiologie de cet appareil.

Le système de ce nom a fait l'objet de travaux de nombreux auteurs tels que RIBBERT, GOLDMANN, ASCHOFF et LANDAU, KIYONO, OBERLING, VERNE, LANGUESSE, MERKLEN, MIDY (1), PITTALUGA.

(1) On trouvera, dans le travail de cet auteur, la bibliographie la plus complète pour tout ce qui concerne le S. R. E.

Sa démarcation exacte est loin d'être identique suivant les époques et les descriptions.

Au point de vue anatomique, le tissu réticulaire est bien défini. Il est formé de cellules anastomosées, qui constituent ainsi un réseau ou réticulum. Dans ce réseau, se différencient des fibres de soutien faites d'une substance spéciale, la réticuline, que peuvent mettre en évidence des colorations électives (MALLORY, FOOT). Le système réticulaire, ainsi défini par ses caractères histologiques, forme, avant tout, le substrat des organes hématopoïétiques. Il se retrouve, également, dans quelques autres organes.

Au point de vue physiologique, par contre, les limites du système sont beaucoup plus vastes et moins bien tranchées. L'élément de base sur lequel repose la systématisation est l'affinité de certaines cellules pour certains colorants et pour les lipoides. Or, cette affinité est partagée avec une intensité variable par les cellules réticulaires fixes plus haut décrites, par certaines cellules endothéliales, certaines cellules conjonctives et certaines cellules du sang.

La plupart des techniques d'étude sont basées sur cette propriété et consistent à observer le degré de fixation de fines particules (carmin lithiné, noir de fumée, encre de Chine, etc...), injectées par voie parentérale, technique désignée communément par le terme de blocage du S. R. E. L'intensité de cette fonction granulopexique (PITALUGA) est variable suivant les groupes cellulaires. Ceci explique comment on peut étendre ou, au contraire, réduire à tel ou tel secteur

cellulaire les caractéristiques physiologiques de l'appareil R. E.

Un très bref rappel historique permet de mieux comprendre les faits.

En 1904, RIBBERT, pour la première fois, constate la rétention de particules de carmin lithiné dans certaines cellules, auxquelles il donne le nom de « chromophiles ». Dans ce groupe, il décrit certaines cellules de la pulpe splénique et des ganglions lymphatiques, l'endothélium des sinus ganglionnaires, les cellules endothéliales de la moelle osseuse, les cellules de Küpfer du foie, les cellules endothélio-vasculaires de la médullo-surrénale et les cellules rameuses du tissu conjonctif.

Un peu plus tard, GOLDMANN démontre l'identité de ces cellules chromophiles et des cellules découvertes précédemment par RANVIER, MARCHAND, MALLORY, RENAULT et décrites sous les noms de clasmatocytes, cellules adventitielles, cellules rhagiocrines, polyblastés, macrophages.

En 1913, les travaux d'ASCHOFF, LANDAU, KIYONO démontrent deux ordres de faits :

1° L'affinité pour certains colorants est commune à une série de cellules fixes qui forment ce qu'ils appellent « l'appareil de métabolisme réticulo-endothélial ». Il comprend à peu près les cellules déjà décrites par RIBBERT.

2° La même affinité est partagée par certaines cellules des vaisseaux, du type monocyte. Les auteurs les appellent « histiocytes » et les considèrent comme

des produits de desquamation de l'endothélium vasculaire; mais ils se rendent bientôt compte que ce sont de véritables monocytes. Les mêmes données établissent aussi l'identité de ces histiocytes sanguins avec les macrophages du conjonctif ou splénocytes, et KIVONO réunit ces splénocytes aux histiocytes sanguins en les nommant histiocytes tissulaires.

La synthèse de ces deux ordres de faits est effectuée en 1924 par ASCHOFF, dans son article intitulé : « Das Reticulo-endotheliale System. » Il faut remarquer qu'ASCHOFF, tout en faisant cette synthèse, donne à son système deux aspects : une forme large englobant des constituants fixes et des constituants mobiles, une forme limitée n'admettant que des éléments fixes. Ainsi défini, il comprend :

— le réticulum de la pulpe splénique, des follicules corticaux et des cordons médullaires des ganglions lymphatiques;

— l'endothélium réticulaire des sinus lymphatiques des ganglions, des sinus sanguins de la rate, des capillaires du foie (cellules de Küpfer), de la moelle osseuse, de la surrénale et de l'hypophyse;

— les histiocytes du tissu conjonctif ou splénocytes;

— les histiocytes du sang ou monocytes.

Par la suite, les limites du S. R. E. sont encore considérablement étendues et on tend à décrire sous ce nom tous les vestiges du mésenchyme primitif, dont les éléments, disséminés dans de nombreux organes, sont incomplètement et inégalement évolués. C'est ainsi qu'outre les éléments précédents, on rattache à

ce vaste système des éléments tropho-mécaniques de la peau, des éléments du parenchyme pulmonaire et des éléments du système nerveux central. Nombreux sont alors les auteurs (LAGUESSE, DI GUGLIELMO, MERKLEN) qui font remarquer qu'il n'y a pas lieu d'étendre indéfiniment ces limites et que la réunion de ces éléments repose non pas sur des bases anatomiques, mais uniquement sur des propriétés fonctionnelles communes plus ou moins nettes. Et tous insistent sur le fait important qui consiste à distinguer, d'une part les éléments strictement R. E. avec localisation dans des organes spéciaux, d'autre part les éléments largement diffusés dans tout l'organisme, partout où se trouve du tissu conjonctif. MIDY, pour englober tous ces éléments, préfère le nom de « conjonctif histiocytaire » à celui de S. R. E. qui doit rester plus limitatif.

Ces réserves étant faites, on peut admettre avec PITTALUGA que le S. R. E. comprend :

« 1° Les cellules du réticulum des organes hémo-poïétiques (follicules lymphoïdes, ganglions lymphatiques, rate, moelle osseuse), c'est-à-dire les vraies cellules réticulaires;

« 2° Les endothéliums délimitant les espaces vasculaires, les sinusoïdes, les lacunes et les capillaires de ces organes, des organes glandulaires tels que le foie (cellules de Küpfer), du pancréas, du thymus, de l'hypophyse, des surrénales et probablement de tous les organes à sécrétion interne, ainsi que du poumon;

« 3° En fonction partielle, les cellules endothéliales de tous les territoires capillaires;

« 4° Les éléments du mésenchyme périvasculaire et surtout le grand réseau histiocyttaire du derme;

« 5° Les mêmes éléments en fonction fibroblastique (fibrocytes);

« 6° Les éléments de la mésoglie du système nerveux central (cellules d'Hortega), seulement séparés des autres macrophages et histiocytes par leur localisation particulière et leurs rapports avec les éléments du système nerveux. »

Tous ces éléments possèdent en proportions variables les propriétés caractéristiques suivantes :

fonction granulopexique (qui comprend la fonction phagocytaire ou macrophagique),

fonction érythro-leucopoïétique ou cytopoïétique,

fonction enzymatique ou digestive,

fonction diatonique (régulatrice de la concentration moléculaire intérieure).

Il est intéressant de voir ainsi les bases sur lesquelles repose le rapprochement de cellules aussi différentes. L'existence d'un certain nombre de propriétés physiologiques communes ne permet pourtant pas de conclure avec certitude à l'identité de toutes ces cellules. On peut très bien imaginer que des méthodes d'investigation plus fines et plus spécifiques que celles de la fixation de diverses particules colorées pourraient déceler des différences assez considérables entre ces cellules réunies en un même système. A cet effet, il est utile de comparer les données expérimentales aux données pathologiques. Dans certains cas, en effet, les troubles du métabolisme ou les réactions

d'hyperplasie atteignent un territoire très étendu, et presque toutes les cellules décrites plus haut sont atteintes. Dans d'autres cas, au contraire, le processus, sans que l'on sache pourquoi, reste localisé à tel ou tel secteur du système (secteur spléno-hépatique, lymphoïde, myéloïde, etc...). De telles différences tiennent sans doute à la cause pathologique, mais aussi probablement aux pouvoirs de réaction, inconnus jusqu'ici, et qui appartiennent vraisemblablement en propre à chacun des secteurs particuliers.

II. — LES MALADIES DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL ET LEUR CLASSIFICATION

Tout essai de classification des maladies du S. R. E. se heurte à de grandes difficultés. Le tissu R. E. réagit, en effet, au cours d'une série d'affections; mais ce n'est là qu'une réaction secondaire, qui ne peut servir de base à une classification. Et ces faits ne devraient pas entrer en considération.

Un autre groupe, par contre, comprend toutes les maladies où l'atteinte du S. R. E. constitue le fait primordial. L'étiologie, dans certains cas, est connue et permet alors une classification précise. Mais l'individualité de certains autres repose seulement sur un aspect anatomique spécial, sans aucune notion étiologique. Ce dernier groupe comprend toute une série de cas, dont le point commun est la prolifération plus ou moins diffuse et plus ou moins systématisée des

cellules réticulo-endothéliales. Ce cadre, en apparence simple, englobe toute une série de faits extraordinairement disparates.

L'une des premières classifications est celle proposée par EPSTEIN, en 1925, dans son travail intitulé : « Les affections généralisées du système cellulaire histiocytaire (histiocytomatoses). » Il distingue :

1. — *Les histiocytomatoses de réserve ou d'emmagasinement (Speicherungshistiocytomatosen)* : elles comprennent tous les cas où le système R. E. se surcharge électivement de substances diverses : stérols, léciithines, cérébrosides, kérasines, etc... Dans ce cadre rentrent les maladies de Gaucher et de Niemann-Pick, les xanthomatoses. Au sujet de ce groupe, il convient de remarquer qu'il est impossible de dire si le S. R. E. est le point de départ de la maladie, ou s'il n'est pas seulement le témoin passif d'un trouble biochimique général qui met en jeu ses propriétés d'accumulation.

2. — *Les histiocytomatoses prolifératives inflammatoires (granulomatoses)* :

Lymphogranulomatose maligne,

Mycosis fongoïde,

Proliférations histiocytaires au cours de la fièvre typhoïde.

3. — *Les histiocytomatoses hyperplasiques avec réviviscence de la tendance phagocytaire* :

a) Hyperplasie des cellules endothéliales (type Goldschmid et Isaac);

b) Réticuloses aleucémiques.

4. — *Les histiocytomatoses dysplasiques :*

Sarcomes endothéliaux de la rate et du foie,

Leucosarcomatose de Sternberg,

Lymphogranulomatose et mycosis fongoïde dans
leurs formes avec tendance à la dégénérescence
néoplasique,

Maladie systématique à caractère granulomateux
de l'appareil hématopoïétique (cas de SCHULTZ,
WERMBTER et PUHL).

NOUS verrons, plus loin, les reproches généraux que
l'on peut faire aux classifications dérivées de ce type;
mais, d'emblée, il paraît peu satisfaisant d'englober
sous la même rubrique des affections aussi diverses
que la maladie de Hodgkin et la fièvre typhoïde, et
de trouver la même maladie de Hodgkin dans deux
catégories différentes.

UEHLINGER, en 1929, à propos d'un cas de réticulose
aleucémique, reprend, à peu de chose près, la classi-
fication d'EPSTEIN en distinguant :

1. — *Les réticuloses de réserve ou d'emmagasine-
ment.*

2. — *Les réticuloses de réaction infectieuse*, où il
fait entrer des réticuloses d'étiologie connue comme
la fièvre typhoïde, et des réticuloses qui se présentent
cliniquement comme des maladies infectieuses, mais
dont la preuve bactériologique n'est nullement
fournie.

3. — *Les hyperplasies pures du S. R. E.*

4. — *Les réticuloses dysplasiques.*

C'est ce schéma que l'on retrouve encore dans la thèse de GUICHARD sur la granulomatose maligne de Paltauf-Sternberg et ses limites.

DI GUGLIELMO (*Traité d'hématologie de Ferrata*, 1933) groupe ces diverses maladies de la façon suivante :

Réticulo-endothélioses avec altérations sanguines
hémopoïétiques ou hémocathérétiques;

Réticulo-endothélioses par troubles métaboliques
lipidiques et lipoïdiques;

Hyperplasie généralisée des cellules R. E.;

Réticuloses inflammatoires, prolifératrices et granulomateuses.

OBERLING et GUÉRIN, en 1934, font remarquer, à juste titre, combien ces classifications, en apparence assez simples, sont défectueuses; car, disent-ils : « Les bases sur lesquelles elles s'appuient sont différentes pour chacun des groupes qu'elles prétendent séparer : le premier est défini par ses conditions pathogéniques, le deuxième par l'étiologie, le troisième et le quatrième par ses caractères histo-pathologiques. » En examinant les faits décrits, il apparaît tout de suite que la séparation des réticuloses infectieuses et des réticuloses hyperplasiques pures est des plus arbitraires. De même, la limite des réticuloses dysplasiques est très mal tranchée. Nombreuses sont les observations où, au cours de processus vraisemblablement infectieux, on observe des images de proli-

fération réticulaire avec tendance dysplasique. Aussi, OBERLING et GUÉRIN rejettent-ils cette méthode de classification et ajoutent que la notion de réticulose ainsi comprise est beaucoup trop vaste et ne répond à aucun besoin. De nombreuses maladies provoquent des réactions du S. R. E., et rien ne légitime le fait de choisir un type cellulaire pour créer un groupe de lésions, dont le seul lien est l'atteinte plus ou moins intense de ce système cellulaire. Ainsi, ajoutent-ils, « il ne viendrait à l'idée de personne de grouper dans un même cadre, celui des « fibroses », par exemple, toutes les affections dans lesquelles on observe une prolifération intense des cellules conjonctives.

« On est ainsi amené à éliminer du cadre des réticuloses tous les processus de blocage caractérisés par un trouble du métabolisme, toutes les affections infectieuses à étiologie connue, tous les processus franchement néoplasiques. Seuls méritent d'être retenus dans ce groupe les processus morbides, qui, à l'heure actuelle, ne peuvent être définis autrement que par les phénomènes prolifératifs des éléments réticulo-endothéliaux qui en forment le principal substratum histo-pathologique. »

Dans ce groupe déjà plus restreint, rentrent cependant deux ordres de faits différents : certains cas s'accompagnent d'une leucémie; d'autres, au contraire, ne présentent aucune augmentation du taux des leucocytes, d'où la distinction en réticuloses leucémiques et aleucémiques.

Ces mêmes auteurs n'admettent pas cette distinc-

tion comme base de classification et schématisent les réticuloses de la façon suivante :

A. — *Les réticuloses pures*, qui ont les caractères hématologiques suivants : anémie intense du type orthochrome, aucune modification importante du taux des leucocytes, mais tendance à la granulopénie avec lymphocytose et monocytose relatives.

Du point de vue clinique, ils distinguent :

a) La réticulose aiguë avec purpura du nourrisson, qui correspond au syndrome de Siwe-Letterer des auteurs de langue allemande;

b) La réticulose aiguë de l'adulte;

c) Les réticuloses chroniques, à prédominance spléno-hépatique (UEHLINGER; GOLDZIEHER et HORNICK; WIHMAN, HENSCHEN, BÖHNE et HUTSMANS; GOLDSCHMID et ISAAC);

d) Les lympho-réticuloses, à localisations purement ganglionnaires.

A côté de ces groupes morbides, qu'il est possible d'isoler, ils estiment que beaucoup de cas restent à l'heure actuelle inclassables.

B. — *Les réticuloses associées* :

a) Réticulose associée à une leucémie à monocytes, à une leucémie myéloïde ou à une leucémie lymphoïde;

b) Réticulose associée à d'autres affections du sys-

tème hémolympophoïétique, c'est-à-dire à une anémie pernicieuse, à la lymphogranulomatose, à un réticulosarcome.

L'avantage indiscutable de cette classification est de bien préciser le cadre anatomo-clinique des réticulo-endothélioses pures et d'avoir nettement séparé ce groupe de maladies, des leucémies, de la maladie de Hodgkin et des sarcomes réticulo-endothéliaux.

Par contre, la notion de réticulose associée, très intéressante en soi et montrant bien la complexité des faits, ne nous paraît pas correspondre à une nécessité clinique.

Sur quoi repose donc cette notion de réticulose associée? De nombreuses observations montrent que dans les leucémies, les anémies graves, la lymphogranulomatose, les réticulosarcomes, il existe une prolifération plus ou moins diffuse du réticulo-endothèle. Mais le tableau clinique de ces cas reste cependant celui d'une leucémie, d'une anémie grave, d'une maladie de Hodgkin, d'un réticulo-sarcome. Et le premier diagnostic soulevé n'est pas celui d'une réticulose, mais bien celui d'une de ces maladies classiques. Ainsi, par exemple, l'observation de UNGAR, qui est donnée par ces auteurs comme cas de réticulose associée à un réticulosarcome, concerne un sarcome de l'humérus chez une femme de 48 ans; et c'est l'examen histologique *post-mortem* qui montra, en plus du réticulosarcome local, une réticulose diffuse et très marquée de la rate, du foie et de la moelle osseuse. En l'absence d'autres notions étiologiques, de tels faits

semblent mieux rentrer dans la catégorie des réticulo-sarcomes que dans celle des réticuloses associées.

Il semble qu'OBERLING et GUÉRIN aient été conduits à rassembler dans ce cadre des réticuloses associées des faits aussi disparates, en raisonnant par analogie avec ce qu'ils ont observé dans leurs expériences sur la leucémie transmissible des poules. Le virus de cette leucémie, modifié par des manipulations appropriées, leur a permis, en effet, d'obtenir chez la poule toute la gamme des processus morbides, qui conduisent des leucémies typiques avec ou sans réticulose associée jusqu'aux réticuloses pures. Ce qui leur permet de conclure : « Bien entendu, l'ignorance absolue des facteurs étiologiques, en pathologie humaine, ne nous permet pas de pousser plus loin la recherche des points de comparaison, mais on ne peut s'empêcher de penser que l'intervention d'un virus semblable expliquerait bien la multitude de ces processus morbides et l'existence de toutes ces formes intermédiaires et combinées qui offrent tant de difficultés aux tentatives de classification. » Nous pensons qu'il s'agit là d'une hypothèse des plus intéressantes, mais encore insuffisamment démontrée pour englober dans un même groupe des faits aussi disparates.

Plus récemment, PITTALUGA (1938) prétend qu'on peut tenter une classification étiologique des maladies du S. R. E., à condition d'admettre les trois postulats suivants :

1. — A l'intérieur du système, peuvent devenir malades primitivement et séparément des secteurs

déterminés (par exemple, secteur splénique, ou secteur glandulaire ou spléno-hépatique, etc...).

2. — Les facteurs étiologiques ne sont nullement spécifiques ni exclusifs comme agents pathogènes pour le S. R. E.

3. — En marge de la pathologie du S. R. E. proprement dite et classifiable il existe une série d'états d'excitation passagère survenant pour des causes multiples, auxquels ne s'applique pas la classification.

Sur ces bases, il étudie huit groupes de maladies du S. R. E. :

1. — *Maladies héréditaires et congénitales du S. R. E.*

Elles comprennent des processus, qui dépendraient de lésions ancestrales du mésenchyme persistant, causées chez les procréateurs par une infection grave, une intoxication, ou une carence. Dans ce groupe rentrent l'hémophilie, certains purpuras, l'ictère hémolytique.

2. — *Maladies du métabolisme des cellules du S. R. E.*

Maladies de Gaucher, de Niemann-Pick, de Schüller-Christian, histiocytomatoses lipoidiques non systématisées (tumorales, localisées, etc...), et peut-être également : l'idiotie amaurotique familiale de Tay-Sachs, la xanthomatose et le xanthélasma, l'endothéliose de Goldschmid-Isaac, la lipémie diabétique (lipoïdose), l'athéromatose cholestérinique (cholesté-

rinémie chronique), l'adiposis (obésité tissulaire généralisée).

3. — *Maladies infectieuses ou parasitaires avec localisation et lésions précoces et primaires dans les cellules du S. R. E. :*

Leishmanioses, paludisme, syphilis et trypanosomiases, tuberculose, endocardite lente maligne, certaines septicémies.

4. — *Maladies infectieuses et parasitaires générales avec participation secondaire du S. R. E.*

5. — *Maladies par altérations physico-chimiques et biochimiques du plasma interstitiel et hématique avec intervention primaire ou secondaire du S. R. E. :*

Pneumoconioses en particulier.

6. — *Maladies par processus inflammatoires spécifiques ou cryptogénétiques du S. R. E.*

Ce groupe comprend les granulomes à étiologie connue (tuberculeuse, syphilitique, etc...) et surtout le lymphogranulome malin.

7. — *Processus hémopathiques (maladies du sang) par lésion du S. R. E.,* comprenant : les réticulo-endothélioses leucémiques proprement dites que WALLBACH distingue en réticuloses, histiocytomatoses et endothélioses; peut-être aussi les formes aiguës de réticulo-endothélioses aleucémiques (aleucies, agranulocytoses), en tant que représentantes des syndromes hémopathiques consécutifs à la paralysie de l'activité leucopoïétique (dans un secteur ou *in toto*) du S. R. E.

PITTALUGA fait rentrer dans ce cadre l'observation de réticulose syncytiale de DUSTIN et WEIL.

8. — *Processus néoplasiformes et tumeurs du S. R. E.*

En somme, cette classification s'appuie davantage sur l'étiologie et c'est là une tendance préférable. Elle classe non pas des réticuloses, mais des maladies ou des réactions du système R. E. Il faut remarquer cependant qu'il n'y a pas de limite bien tranchée entre les maladies de la septième catégorie, les processus inflammatoires cryptogénétiques de la catégorie précédente et certains processus néoplasiformes.

Pour tous ces cas, le terme de réticulose pure, avec les caractères donnés par OBERLING et GUÉRIN et signalés plus haut, nous semble parfaitement convenir. Le groupe des réticuloses pures trouve parfaitement sa place entre les maladies par processus inflammatoires spécifiques du S. R. E. et les processus tumoraux. Les cas réunis dans ce cadre ont ceci de commun que pour chacun d'eux se pose, à des degrés variables, le problème de la réaction inflammatoire, hyperplasique pure ou dysplasique. Tout en étant distinct, le groupe des réticuloses leucémiques paraît se situer à la même place.

Le cadre des réticuloses pures est aussi vaste pour deux raisons :

1° La cellule réticulaire, par son caractère peu différencié, a de multiples possibilités d'évolution, soit vers le type embryonnaire, soit dans les sens endothélial, myéloïde ou lymphoïde.

2° Le caractère purement anatomique de la classification des maladies rentrant dans ce groupe.

Aussi, ne doit-on considérer cette réticulose pure que comme un cadre d'attente, qu'il est déjà possible de démembrer partiellement. Nous avons déjà signalé les quatre types cliniques individualisés par OBERLING et GUÉRIN. DUSTIN et WEIL (1936), à l'occasion de leur observation de réticulose syncytiale, complètent ce démembrement. Ils font d'abord remarquer que la classification d'OBERLING et GUÉRIN a le défaut de ne pas tenir compte de la myélose aleucémique mégacaryocytaire décrite par FAVRE, CROIZAT, GUICHARD, DUMONT et de faire rentrer dans les réticuloses des réactions ganglionnaires lymphatiques, qui n'ont peut-être pas droit de cité légitime dans ce cadre. Ces remarques faites, ils insistent eux aussi sur l'intérêt de la notion de réticulose ou histiocytomatose pure. Celle-ci comprend les formes hyperplasiques systématisées, ni leucémiques, ni néoplasiques, avec prédominance spléno-hépatique et anémie habituelle, parmi lesquelles les auteurs distinguent trois aspects :

1. — *Formes avec prédominance histiocytaire :*

- a) *aiguës*, en général purpuriques (enfants : type Letterer, Terplan, Roussy et Oberling, etc...; adultes : type Ugriumow, Reinstorff, etc...);
- b) *chroniques* : type Uehlinger, Goldzieher et Hornick, Wihman, etc...

2. — *Formes histiomégacaryocytaires*, avec réaction myéloïde habituelle :

a) *aiguës* : type Firket-Souza Campos;

b) *chroniques* : type Favre - Croizat - Guichard, Cesa Bianchi, Dubinskaja, Speroni-Llambias, etc...

3. — *Formes histio-syncytiales* :

a) *aiguës* : type Dustin-Weil;

b) *chroniques* : non décrites à ce jour.

Cette classification des réticuloses pures est très intéressante, mais elle a l'inconvénient de reposer sur la seule histologie. Or, ces aspects histologiques ne sont nullement nettement différents; il s'agit seulement de prédominance de telle ou telle forme cellulaire. Et l'on aboutit ainsi à une multiplication des espèces histologiques.

Il est plus simple d'isoler des types anatomo-cliniques assez bien tranchés sans faire un démembrement excessif. C'est ce qu'ont déjà fait OBERLING et GUÉRIN, puis en 1939 SCOTT et ROBB-SMITH qui décrivent sous le nom de réticulose histiocytaire médullaire un type anatomo-clinique rentrant absolument dans le cadre des réticulo-endothélioses pures. Les cas qu'ils rapportent ont parfois un aspect histologique pseudo-néoplasique, parfois le processus ne dépasse pas le stade de l'hyperplasie; mais, dans tous les cas, il s'agit d'une atteinte diffuse du S. R. E.

Le groupement d'observations, pour lequel nous proposons le terme de réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne, s'intègre aussi naturellement dans le cadre des réticuloses pures, et nous allons

maintenant envisager ses rapports avec les affections voisines : lymphogranulomatose maligne, tumeurs réticulo-endothéliales, leucémie à monocytes, autres réticulo-endothélioses pures.

III. — RÉTICULOSE HISTIOCYTAIRE AIGÜE A ÉVOLUTION MALIGNE ET LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE

Ce point est intéressant, car certains cas de réticulose ont été décrits comme formes atypiques de la maladie de Hodgkin.

Evidemment, la discussion ne se pose pas, quand le tableau de l'adénie éosinophilique prurigène, fondamentement clinique (FAVRE) de la maladie de Sternberg, est complet. Sous cette forme, la lymphogranulomatose maligne ne présente aucun rapport séméiologique ou évolutif avec les réticuloses aiguës.

Le problème des formes atypiques peut être plus délicat.

On a décrit des formes localisées de la granulomatose maligne, en particulier, des formes liénales pures dans lesquelles une anémie assez marquée avec granulopénie et lymphocytose normale apparaît comme un caractère assez spécial (CURTIS; MONDON et DULISCOUËT; ACHARD, BARIÉTY et DESBUCQUOIS; NOBÉCOURT). Elles peuvent être difficiles à classer avec exactitude.

Surtout, on a rapporté des formes aiguës, qui évoluent en quelques semaines avec un syndrome infec-

lieux, fièvre élevée et grosse altération de l'état général (FOULON). A vrai dire, ce sont des cas assez rares, dont le diagnostic n'a été fait que par l'autopsie. Seules, ces formes peuvent prêter à confusion avec les réticuloses aiguës, tant du point de vue anatomique que du point de vue clinique.

De quel recours est l'histologie dans ces cas litigieux? Une première remarque s'impose : réticulose et maladie de Hodgkin ont le même pouvoir de rénovation sur la cellule mésenchymateuse embryonnaire; et DI GUGLIELMO fait de la maladie de Hodgkin le type de la réticulo-endothéliose inflammatoire productive. Ceci explique les nombreuses transitions histologiques que l'on peut observer. Cependant, typiquement, au polymorphisme cellulaire, aux grandes cellules de Sternberg et à l'ébauche de sclérose qui caractérisent le granulome malin, s'oppose l'aspect monomorphe, homogène et diffus qui reste la grande caractéristique des réticulo-endothélioses.

En fait, les transitions histologiques sont nombreuses, *et ceci montre bien que la seule histologie est une base imparfaite de classification.*

1. — Un polymorphisme relatif peut s'ébaucher au sein des lésions de réticulo-endothéliose.

Les lésions de réticulo-endothéliose, bien que diffuses, peuvent prendre un aspect nodulaire, comme dans les observations de SACHS et WOHLWILL; SCHULTZ, WERMBTER et PUHL; TERPLAN. Il existe, alors, de petits centres clairs ou même des petits nodules blanchâtres, visibles à l'œil nu et parsemant la coupe des organes,

véritables « réticulomes analogues à des lymphomes », suivant l'expression de TSCHISTOWITCH.

On peut observer aussi une légère réaction fibreuse ou une ébauche de différenciation myéloïde tissulaire. Cette dernière est cependant plus rare dans les formes aiguës que dans les formes chroniques de réticulose. Ailleurs, c'est une néoformation discrète de lymphocytes, à laquelle se joignent quelques plasmocytes, quelques polynucléaires et quelques éosinophiles.

2. — Inversement, des formes dites jeunes de la maladie de Hodgkin sont dominées par les aspects d'hyperplasie réticulaire presque pure. L'observation 15 de la thèse de FOULON en est un bel exemple dont voici le compte rendu histologique : « Dans les mailles d'une trame conjonctive épaisse, on ne voit presque que des cellules volumineuses, à protoplasme finement granuleux, à noyau tantôt régulier, tantôt un peu bourgeonnant ou hyperchromatique. Certaines cellules sont multinucléées. A côté d'elles, seuls quelques lymphocytes persistent çà et là. » Il s'agit donc d'un aspect qui ressemble absolument à certaines descriptions de réticulose pure. Le diagnostic de maladie de Hodgkin put cependant être posé dans ce cas, grâce à la constatation, en certains points, de nodules scléreux émaillés d'une réaction cellulaire polymorphe qui était celle du granulome le plus typique.

3. — Enfin, des cellules géantes plus ou moins voisines, sinon identiques à la cellule de Sternberg, sont

signalées dans de multiples observations de réticulo-endothélioses.

Toutes ces raisons rendent très difficile le classement des observations publiées comme formes atypiques de la maladie de Hodgkin. De plus, certains cas sont plus ou moins complets et soit les renseignements cliniques, soit les renseignements histologiques ne fournissent pas les précisions cherchées; enfin, les variations de terminologie compliquent encore le problème.

Ainsi, l'observation de LOYGUE et CLARION, publiée sous le nom de lymphadénie aleucémique atypique, ganglionnaire et viscérale, à évolution aiguë, présente des caractères cliniques qui la rapprochent surtout des réticuloses aiguës. Du point de vue histologique, certains éléments sont en faveur d'un néoplasme, d'autres en faveur d'une maladie de Hodgkin; en fait, rétrospectivement tout diagnostic précis est impossible.

D'autres faits ont été décrits d'abord comme granulomatoses malignes atypiques, puis comme réticuloses ou inversement, ce travail de remaniement étant fait soit par les auteurs eux-mêmes, soit par leurs critiques. Il en est ainsi pour les observations de SCHULTZ, WERMBTER et PUHL, de SACHS et WOHLWILL (cas n° 2), de TERPLAN et MITTELBACH, de NORDENSON. Les quatre cas rapportés par SCOTT et ROBB-SMITH ont été classés d'abord par ces auteurs eux-mêmes dans les formes atypiques de la maladie de Hodgkin avant d'être individualisés par eux sous le nom de réticu-

lose histiocytaire médullaire. Le cas de DAMESHEK a été considéré par deux auteurs comme une maladie de Hodgkin et par deux autres comme une tumeur d'origine médullaire.

Ces exemples pourraient être multipliés.

En conclusion, si l'on ne pose le diagnostic de maladie de Hodgkin qu'en exigeant certaines données cliniques et histologiques, il existe une grande différence entre les réticuloses aiguës et la granulomatose maligne. En aucun cas, le diagnostic de granulomatose ne doit être un diagnostic d'exclusion et STERNBERG en Allemagne, FAVRE et CROIZAT, P. CHEVALLIER en France se sont élevés à juste titre contre cette tendance. On ne saurait méconnaître cependant les points qui rapprochent ces deux affections du S. R. E.

IV. — RÉTICULOSE HISTIOCYTAIRE AIGÜE ET TUMEURS DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

De nombreuses observations soulèvent le problème des rapports entre réticulo-endothélioses et réticulo-sarcomes. La chose se conçoit. Les réticuloses font partie de ce groupe d'affections, qui se trouvent à la limite des processus que l'on croit d'ordre inflammatoire et des processus dits néoplasiques. De plus, morphologiquement, il est presque impossible de tracer une barrière incontestable entre l'hyperplasie simple et la prolifération agressive, maligne, envahissante, apte aux métastases, quand les lésions affectent le

tissu hémopoïétique. Les formes de passage très polymorphes rendent difficile et souvent arbitraire une telle distinction.

Il est cependant deux circonstances, qui mettent hors de doute la nature cancéreuse du processus : c'est la notion, solidement établie par l'étude des documents anatomo-cliniques, que la lésion a eu un point de départ précis dans une zone limitée, d'où progressivement, elle s'est étendue à tout ou partie de l'organe primitivement atteint, et même aux organes voisins après effraction des barrières anatomiques normales. C'est le cas de greffes secondaires métastatiques implantées à distance dans un organe qui, par ailleurs, a conservé ses caractères architectoniques propres. En tenant compte de ces deux données, on trouve maintes observations de réticulosarcomes parfaitement individualisés, dont les caractères principaux sont les suivants :

Cliniquement, la moelle osseuse est une localisation fréquente (sarcomes d'Ewing); mais ils s'observent aussi au niveau des ganglions axillaires ou cervicaux, du carrefour pharyngé (rethothel-sarcomes de Roulet), plus rarement au niveau de la rate (SABRAZÈS et DUPÉRIÉ; STÉVENIN, BERGERET, ALBOT et LELOURDY).

Au point de vue évolutif, le réticulosarcome reste assez longtemps localisé et sa progression est lente et plutôt régionale (GOORMAGTIGH). Les métastases à distance sont assez rares; cependant les caractères de malignité sont indiscutables : l'observation 5 de ROULET concerne un réticulosarcome du naso-pharynx qui

a envahi et même perforé la base du crâne; dans les cas 3 et 4 du même auteur, il existe des métastases à distance; l'observation 3 d'OBERLING concerne un réticulosarcome de l'omoplate avec nombreux noyaux métastatiques au niveau du crâne, etc.

Au point de vue anatomique, le réticulosarcome a un aspect nettement tumoral, hétéromorphe qui s'oppose aux aspects d'hyperplasie homogène et diffuse des réticulo-endothélioses. Tel est, par exemple, l'aspect de la rate dans le réticulo-endothéliosarcome décrit par SABRAZÈS et DUPÉRIÉ : il s'agissait d'une splénomégalie isolée, chez une enfant de 3 ans présentant une température oscillant entre 37°5 et 38°7. La rate avait un aspect normal dans tout le tiers inférieur de l'organe; mais le reste avait donné naissance à une énorme tumeur, d'aspect grumeleux, jaune pâle, ayant largement débordé la capsule splénique; la tumeur avait envahi la paroi postérieure et faisait corps avec elle.

Enfin, histologiquement, l'aspect le plus fréquent est celui du réticulosarcome indifférencié ou embryonnaire, formé de cellules disposées en syncytium. Mais il peut exister aussi un certain degré de différenciation dans les sens endothélial, myéloïde ou lymphoïde. Les caractères histologiques communs aux réticulosarcomes sont ainsi résumés par ALBOT et WEILL : allure syncytiale ou aspects morphologiquement réticulaires, noyaux à chromatine poussiéreuse sans nucléoles, potentialités évolutives vers un type pluri-cellulaire, propriétés phagocytaires.

Tels sont les caractères principaux des réticulosarcomes, assez semblables entre eux, quelle que soit leur localisation. Il y a donc une opposition manifeste entre de tels faits et ceux comme le nôtre, où l'ensemble du tissu réticulo-endothélial dans la rate, le foie, les ganglions, la moelle osseuse est atteint d'une altération structurale diffuse, partout identique à elle-même, au même stade évolutif, à l'exclusion de toute atteinte des autres parenchymes, qui ne sont le siège d'aucune métastase. On imaginerait volontiers qu'un cancer aussi généralisé du système hémopoïétique devrait être l'occasion de quelque généralisation miliaire. Rien de tel : *une maladie diffuse à un système, non point une maladie généralisée dans l'organisme.*

Il n'est point indifférent de marquer que, dans les observations comme la nôtre, une ponction sternale faite, non point au siège probable d'une métastase reconnue, mais au lieu d'élection, ramène les éléments histologiques caractéristiques, alors que dans les réticulosarcomes primitifs ou secondaires de la moelle osseuse, celle-ci reste normale en dehors des noyaux métastatiques.

Mais, à côté de nombreux cas typiques, des formes de passage difficiles à classer sont fréquentes :

a) De nombreux cas appelés réticuloses présentent un aspect histologique très voisin de celui des réticulosarcomes : même disposition syncytiale, caractères cytoplasmiques et nucléaires presque identiques, cel-

lules géantes assez semblables, mêmes mitoses nombreuses et anormales.

De même, certains auteurs (SACHS et WOHLWILL, FELLER et RISAK) décrivent comme réticuloses des formations nodulaires spléniques et hépatiques qui, si l'on ne tenait compte des données cliniques, évoqueraient au premier abord un processus tumoral.

b) Inversement, quelques cas classés dans les réticulosarcomes se rapprochent des affections systématisées du tissu R. E. par leur tendance symétrique et leur extension.

Ainsi, dans l'observation de MARCANDIER et THOMAS, si l'aspect néoplasique est net dans les ganglions sous-maxillaires, où le cancer envahit déjà les tissus voisins, il est à peine esquissé au niveau des ganglions mésentériques, où l'aspect est celui d'une hyperplasie réticulaire simple.

De même, CÔRNIL, MOIROUD et MOSINGER, à propos d'un cas personnel de réticulosarcomatose ganglionnaire diffuse, soulèvent le problème des rapports entre les réticulo-endothélioses et les réticulosarcomes.

ROULET place à dessein côte à côte deux observations. La première (Obs. 6), concerne un homme de 44 ans, qui meurt au bout de 9 mois d'une maladie caractérisée par une hépatosplénomégalie, de l'anémie et de la fièvre. Anatomiquement, il y avait une atteinte diffuse du foie, de la rate et de tous les ganglions abdominaux qui présentaient tous les aspects, depuis la simple hyperplasie réticulaire jusqu'à l'aspect tumoral. L'image aurait été celle d'une

réticulose pure, s'il n'y avait eu des métastases et un envahissement de la capsule des ganglions. L'auteur conclut, pour ces raisons, à une réthothel-sarcomatose. La deuxième (Obs. 7) concerne un cas de réticulose pure qu'il rapproche de la précédente pour mettre en évidence la quasi identité clinique et anatomique de ces deux faits, que cependant il range lui-même dans deux catégories distinctes.

BENECKE, dans un article intitulé : « *Uber Reticulosarkomatose* » (1932), rapporte un cas de classification difficile :

Garçon de 4 ans et 1/2, devenu malade progressivement. Augmentation progressive du volume de l'abdomen, aggravation de l'état général. Examen du sang : G. R. 3.800.000; G. B. 9.200 dont Lympho. 37 %, Monoc. 5 %. Une biopsie fait porter le diagnostic de réticulo-endothéliose; cependant on est frappé par le développement sans fièvre et sans aucun signe de septicité. Mort au bout de 8 semaines d'évolution.

Autopsie : volumineuse tumeur de la partie supérieure de l'abdomen développée aux dépens des ganglions rétro-péritonéaux, envahissant le pancréas et donnant des métastases. L'examen histologique montra, outre le réticulosarcome localisé, des lésions de réticulo-endothéliose diffuse au niveau de la rate, des autres ganglions, de la moelle osseuse, des amygdales et une prolifération des cellules de Küpffer.

Dans ses conclusions, l'auteur remarque, qu'en appelant ce cas réticulosarcomatose, il est très juste de le comparer aux lymphosarcomatoses. Il fait observer, cependant, que l'on peut objecter à son diagnostic de sarcome réthothélial la rapidité d'évolution (8 semaines) et les images de réticulose observées au niveau du foie, de la rate et des autres ganglions.

La question se complique encore du fait des asso-

ciations possibles, chez un même sujet, de réticulo-sarcome indiscutable et de réticulose. L'observation de UNGAR est, à ce sujet, très démonstrative. Il s'agissait d'une femme de 48 ans, qui mourut en six mois d'une maladie caractérisée par une forte anémie (2.300.000 G. R., 6.400 G. B.) avec lymphadénie et splénomégalie. L'examen anatomique montra un réticulo-sarcome de l'humérus et une hyperplasie diffuse des cellules réticulaires au niveau des organes hématopoïétiques.

Mais il est des cas encore plus complexes. L'observation de VARADI publiée sous le titre de réticulo-sarcome leucémique (Réticulo-lympho-leucosarcomatose) et surtout celle de P.-E. WEIL, PERLÈS et FOURREST en sont de bons exemples.

Cette dernière, dans une première phase, est rigoureusement superposable à la nôtre : même âge, même pâleur et même atteinte de l'état général, même hépatosplénomégalie, mêmes signes infectieux qui font un moment penser au Kala-Azar, modifications hémato-logiques très voisines. Puis, l'apparition dans le sang de grandes cellules monstrueuses « grimaçantes » marque un stade nouveau. Ces grandes cellules sont retrouvées, en proportion élevée, dans les frottis obtenus par les ponctions « couplées » (moelle, rate, foie, ganglions). Certains des aspects figurés par ces auteurs ont une très grande similitude avec ce que nous avons pu observer sur les myélogrammes et les splé-nogrammes de notre observation; mais, dans notre cas, le sang n'a jamais été envahi par cette prolifé-

ration cellulaire. L'aspect de ces cellules et leur généralisation incitent les auteurs à conclure à un réticulosarcome leucémique. Ils reconnaissent, cependant, que l'« on pourrait presque se demander dans l'ignorance où nous sommes de la nature réelle du sarcome, si une infection subaiguë ne serait pas capable de réaliser l'ensemble d'un tel tableau anatomo-clinique et si toute cette prolifération des tissus hémopoïétique et réticulo-endothélial ne pourrait pas être d'ordre inflammatoire et non tumoral ».

En conclusion, si l'on rapproche tous ces faits des résultats expérimentaux obtenus sur l'animal, avec certains virus comme celui de la leucémie spontanée des poules, on comprend plus aisément l'intimité des rapports et la possibilité de transitions entre ces diverses affections, dont l'étiologie reste mystérieuse.

V. — RÉTICULOSE HISTIOCYTAIRE AIGÜE ET LEUCÉMIE A MONOCYTES.

Les leucoses aiguës, quelle qu'en soit la variété, ont un aspect très voisin des réticuloses aiguës. Mais nous envisagerons surtout les rapports de ces dernières avec la leucémie aiguë à monocytes. Il est donc utile de préciser les points communs à ces deux maladies.

La leucémie aiguë à monocytes se présente comme une affection rare, dont on a publié seulement une quarantaine de cas.

L'affection survient à tout âge, mais de préférence chez des sujets jeunes.

Le début est généralement brusque, parfois contemporain d'un épisode infectieux : abcès dentaire, phlegmon amygdalien, furoncles, adénites suppurées. La fièvre et l'asthénie sont de règle. Les phénomènes ulcéro-nécrotiques de la cavité bucco-pharyngée sont très fréquents.

On note dans la plupart des observations des manifestations de diathèse hémorragique, sous la forme de taches purpuriques et d'hémorragies au niveau de la peau et des muqueuses.

La splénomégalie, l'hépatomégalie et l'intumescence ganglionnaire sont fréquentes; parfois elles sont modérées ou peuvent même faire défaut. L'examen du sang montre constamment une diminution des G. R. (de 3.000.000 à 900.000). Le taux des globules blancs est variable; le plus souvent modérément augmenté (30 à 50.000), il peut atteindre cependant les chiffres de 200 à 300.000. La formule est dominée par la présence d'un grand nombre d'éléments monocytaires (jusqu'à 90 %). L'aspect de ces éléments est variable : tantôt ils sont du type adulte, tantôt ce sont des formes très jeunes rappelant des monoblastes ou même des hémohistioblastes. L'évolution est fatale et aboutit à la mort en 4 à 6 semaines.

Au point de vue anatomique, le fait dominant est la présence de cellules monocytaires en quantité considérable dans les cordons et les sinus de la rate et des ganglions, dans la moelle et dans les capillaires du foie. L'hyperplasie réticulo-endothéliale est souvent peu accusée; mais parfois elle est nettement pré-

dominante, et accompagnée d'une réaction giganto-cellulaire d'allure pseudo-tumorale (MERKLEN).

Au total, à part l'augmentation du taux des monocytes, réticuloses aiguës et leucémies aiguës à monocytes ont de nombreux points communs. Aussi, en l'absence de toute étiologie précise, d'aucuns s'appuient sur l'augmentation des grands mononucléaires du sang au cours de quelques réticulo-endothélioses pour assimiler ces dernières aux syndromes monocytaires connus tels que les angines et les leucémies à monocytes. Inversement, il peut être séduisant de considérer la leucémie à monocytes comme une simple réticulose individualisée par le passage dans le sang de cellules dérivées du tissu réticulo-endothélial : les monocytes.

Ainsi certains auteurs, tels que BOCK et WIEDE, parlent indifféremment de leucémies à monocytes ou de réticulo-endothélioses leucémiques. De même, SACHS et WOHLWILL distinguent des réticuloses subleucémiques et aleucémiques.

Cette conception est peut-être valable pour quelques observations qui, par le taux élevé de leur leucocytose et de leur monocytose sanguines, s'apparentent à la leucémie à monocytes.

Telle est l'observation d'EWALD publiée comme réticulo-endothéliose leucémique avec un taux leucocytaire de 15.000 G. B. Ce cas est d'ailleurs rangé par MERKLEN et WOLF dans le cadre des leucémies aiguës à monocytes.

Telle est aussi l'observation de SWIRTSCHESKAJA

qui, au début, avec ses 6.300 G. B. ressemble à une réticulose aiguë aleucémique; mais rapidement le taux des leucocytes s'élève et dépasse 30.000, ramenant ainsi ce cas dans le cadre des réticulo-endothélioses leucémiques.

Dans le cas d'UGRIUMOW, il y a bien 36.000 leucocytes avec 16,5 monocytes pour 100; mais l'intensité des réactions de réticulo-endothéliose nous le fait ranger dans le groupe des réticuloses aiguës histiocytaires. Cette théorie, qui consiste à rassembler dans un même cadre toutes ces observations, aurait l'avantage d'unifier tous ces états dissemblables de réticulo-endothéliose, dont le tableau clinique ressemble parfois singulièrement à celui des leucémies aiguës à monocytes.

Certains, poussant encore plus loin leur tentative d'unification, auraient tendance à incorporer au cadre des réticuloses leucémiques, toutes les R. E. qui présentent une simple augmentation du pourcentage des monocytes.

Mais il reste encore des faits comme celui de TSCHISTOWITSCH et BYKOWA, où le pourcentage de 7,5 monocytes empêche cette interprétation. Parler alors de réticulose aleucémique, pour relier quand même ces cas aux précédents, est un moyen purement verbal de masquer des différences importantes.

En conclusion, dans l'état actuel de nos connaissances, leucémie aiguë à monocytes et réticulose histiocyttaire aiguë apparaissent comme deux affections sans doute très voisines, reliées par des formes de passage

de classification très difficile. Leur distinction nous paraît utile à maintenir; elle est possible cliniquement grâce aux données de l'examen hématologique et grâce aux ponctions des centres hémopoïétiques.

VI. — RÉTICULOSE HISTIOCYTAIRE AIGÜE ET AUTRES RÉTICULO-ENDOTHÉLIOSES PURES.

Dans les paragraphes précédents, nous avons envisagé principalement les ressemblances qui, du point de vue clinique, rapprochent les réticuloses histiocytaires aiguës et certaines formes de maladie de Hodgkin, de réticulosarcome et de leucémie monocyttaire.

Dans ce dernier chapitre, nous envisagerons la question d'un point de vue différent, non plus clinique mais surtout histologique. Si l'on considère dans son ensemble l'ample documentation, qui concerne tous les types de réticulose pure, on arrive à dégager un test purement histologique, qui permet de rassembler toutes les observations éparses. Ce test est représenté par l'hyperplasie des cellules R. E., hyperplasie atteignant tout ou partie des tissus hémopoïétiques sous forme d'une réaction de système et parfois particularisée par certaines réactions anatomiques secondes.

Dans quelle mesure, peut-on, du fait de cette similitude histologique, conclure à la similitude étiologique et nosologique, en dépit de caractères cliniques nette-

ment différents? C'est le point que nous allons étudier.

Les faits auxquels nous faisons allusion rentrent dans deux catégories :

a) *Les réticulo-endothélioses chroniques.*

b) *Les réticulo-endothélioses bénignes.*

a) *Les réticulo-endothélioses chroniques*

Sous ce nom, sont décrits des faits qui ont avec les réticuloses aiguës les points communs suivants :

— la splénomégalie et souvent l'hépatomégalie,

— l'anémie,

— l'évolution mortelle,

— et des aspects histologiques voisins.

L'image pathologique de ces cas se dégage des observations de GOLDSCHMID et ISAAC, SACHS et WOHLWILL (cas I), WASSILJEFF, FELLER et RISAK, UEHLINGER, GOLDZIEHER et HORNICK, WIHMAN, etc...

Chez des malades en général âgés, le début est insidieux et très progressif, marqué par de l'asthénie, de l'inappétence, des douleurs épigastriques. Il existe fréquemment un peu de fièvre.

L'examen clinique montre une splénomégalie plus ou moins accusée, une augmentation de volume du foie variable suivant les cas; les ganglions sont parfois tuméfiés.

L'anémie est toujours prononcée; il existe généralement une légère leucopénie avec lymphocytose et monocytose relatives.

L'évolution est toujours lente de un à onze ans.

Au point de vue anatomique, l'atteinte splénique et hépatique est importante. La participation de l'appareil ganglionnaire semble constante, mais d'intensité variable.

L'examen histologique montre une prolifération des cellules réticulaires, particulièrement nette dans la rate, plus ou moins prononcée suivant les cas dans les ganglions, dans le foie et dans la moelle osseuse. Les cellules géantes multinucléées ou à noyau bourgeonnant, à pouvoir phagocytaire développé sont fréquemment notées.

De ces états de réticulo-endothélioses pures chroniques, nous devons rapprocher aussi les faits rapportés par FAVRE, CROIZAT, GUICHARD et DUMONT sous le nom de myélose aleucémique mégacaryocytaire, puis par P.-E. WEIL, CHEVALLIER et SÉE; HUGONOT et SOHIER, sous le nom de splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique. Les auteurs lyonnais ont tout d'abord décrit leur cas comme un « syndrome hépato-splénique avec réticulo-myélose aleucémique mégacaryocytaire », ce qui définit bien les caractères cliniques et anatomiques. Il s'agit, en effet, de malades présentant une splénomégalie pouvant être ancienne et remonter à 3 ou 10 ans, un foie un peu hypertrophié, une anémie variable, mais, en général, pas très profonde et une légère myélémie avec parfois beaucoup d'hématies nucléées, le tout sans aucune formule leucémique. Histologiquement, on trouve dans le foie et dans la rate une association d'hyper-

plasie réticulaire, d'infiltration myéloïde et de réaction giganto-cellulaire à type mégacaryocytaire.

En somme, ces cas se rapprochent des R. E. pures par leur allure clinique, leur évolution mortelle, les lésions de réticulo-endothéliose avec participation giganto-cellulaire; mais ils se différencient par l'importance de la réaction myéloïde tissulaire.

Enfin, un dernier rapprochement doit être fait : le groupe d'affections qui nous occupe n'est pas sans rapport avec le splénome de Ménétrier. Comme le remarquent justement FAVRE et ses collaborateurs, certaines observations de réticulose mégacaryocytaires ont été identifiées sur des rates enlevées avec le diagnostic de splénome; et, comme l'indiquent DUSTIN et WEIL, les figures histologiques, publiées à l'appui de certains faits étiquetés splénomes par leurs auteurs, sont très exactement celles de leur propre observation de réticulose syncytiale, témoin la fig. 73, -p. 756 de l'article d'AUBERTIN dans le traité de WIDAL (cas de Papin). En fait, les splénomes tels que les a décrits MÉNÉTRIER, sont de vraies tumeurs envahissantes, aptes aux métastases. Mais de nombreuses splénomégalias, décrites comme telles, semblent appartenir, au contraire, à une maladie de tout le système réticulo-endothélial.

Ceci montre encore l'intérêt de recourir, avant de poser tout diagnostic de splénomégalie isolée, aux ponctions complémentaires qui seules peuvent déceler l'atteinte diffuse du tissu R. E. Cette notion de diffusion ou tout au moins de début pluricentrique expli-

que bien aussi l'échec de la splénectomie, qui est un des traits d'union de toutes les variétés que nous venons d'envisager.

Tel est donc le cadre des réticulo-endothélioses chroniques. Ainsi défini, il se sépare nettement des réticuloses histiocytaires aiguës. Cependant, là encore, il faut connaître les formes de transition de classification impossible : telles sont par exemple les observations de BORRISOWA dans le cadre des réticuloses pures, de MIZON dans celui des réticulo-myéloses.

L'anatomie pathologique ne permet pas d'ailleurs de discerner avec précision pourquoi tel fait a eu une évolution accélérée, alors que tel autre en avait une infiniment prolongée. Le point de vue anatomique inclinerait donc à confondre dans un même cadre les formes aiguës et les formes chroniques de réticulose histiocyttaire, alors que le point de vue clinique répugne à confondre sous un même chef les formes mortelles en 20 à 50 jours et celles à propos desquelles le diagnostic est toujours en discussion après trois ou cinq ans.

Sans pouvoir en démontrer le bien-fondé d'une manière plus rigoureuse, il nous paraît utile, pour des raisons principalement cliniques, de maintenir cette distinction entre formes chroniques et formes aiguës. Il n'en reste pas moins, cependant, une certaine difficulté d'interprétation, une sensation de gêne éprouvée par la systématique, bien que ce ne soit pas là un fait sans exception : celui des leucémies vient tout de suite à l'esprit parmi les maladies du sang, celui de

la maladie de Kussmaul (périartérite noueuse) parmi les maladies d'origine inconnue à substratum nosographique purement anatomique.

b) *Les réticulo-endothélioses bénignes*

En dernier lieu, il est intéressant de signaler les relations qui peuvent unir les réticuloses aiguës mortelles et certaines réticulo-endothélioses bénignes. (CRACIUN et CAFFÉ; CAZZAROLI et COLOMBO; CLÉMENT et DELON.)

Ces R. E. bénignes se présentent comme des affections hautement fébriles avec atteinte profonde de l'état général. Tous les groupes ganglionnaires et les formations lymphoïdes rhino-pharyngées sont hypertrophiés. Il en est de même de la rate et du foie. Dans le sang, on note une mononucléose avec prédominance de lymphocytes.

Deux données permettent un diagnostic exact. D'une part, la biopsie ou la ponction d'un ganglion permettent de constater une intense prolifération histiocytaire, avec, dans le cas de CAZZAROLI et COLOMBO, présence d'éléments cellulaires géants polynucléés très semblables à ceux du granulome malin. D'autre part, la réaction des agglutinines de Paul-Bunnell-Davidsohn est négative, ce qui permet d'éliminer le diagnostic de mononucléose infectieuse (CLÉMENT et DELON).

Enfin, l'évolution est bénigne et se fait vers la guérison en 2 à 4 semaines.

Il faut retenir comme points communs à ces deux variétés de réticulo-endothélioses mortelle et bénigne une certaine ressemblance clinique et histologique. Doit-on pousser l'analogie plus loin et conclure comme CLÉMENT, que divers agents pathogènes peuvent, suivant les circonstances, provoquer, chez des sujets présentant une susceptibilité spéciale du S. R. E., des formes bénignes, graves ou mortelles comme la réticulose histiocytaire aiguë. C'est là, nous semble-t-il, un problème impossible à résoudre dans l'état actuel de nos connaissances.

En résumé, la réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne, telle que nous l'avons décrite, se situe dans le groupe des affections du S. R. E. au sein *des réticuloses pures*. Elle englobe une partie des faits déjà connus sous les noms de : syndrome de Siwe-Letterer, réticuloses aiguës pures, histiocytose non lipoïdique, réticulose syncytiale, réticulose histiocytaire médullaire.

Ainsi comprise, elle est nettement différente de la lymphogranulomatose maligne, des tumeurs du système R. E., de la leucémie aiguë à monocytes, des réticulo-endothélioses chroniques et des réticulo-endothélioses bénignes.

A notre sens, cependant, le rapprochement pathologique qui paraît le plus naturel est à faire avec les leucémies aiguës.

CHAPITRE VI

CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES

L'étiologie de ces formes de réticulo-se ne saurait être l'objet d'un développement considérable, car les résultats de toutes les recherches étiologiques sont négatifs.

Des causes infectieuses ou parasitaires sont les premières envisagées. Dans toutes les observations, le tableau clinique est tel, qu'il oriente immédiatement dans ce sens. Mais, chaque fois, les hémocultures, les diverses réactions d'agglutination sont restées négatives. Les affections soupçonnées et souvent recherchées comprennent la fièvre typhoïde, la tuberculose, le Kala-Azar, la fièvre ondulante, la tularémie, etc... Dans certains cas, l'association d'infections focales (angines, abcès divers, foyers pulmonaires) a pu faire penser que la réaction réticulo-endothéliale était secondaire à une septicémie terminale; en fait, l'existence de cette septicémie n'a été prouvée dans aucun cas. Il est cependant exact que, dans certaines septi-

cémies, on observe une réaction importante des cellules réticulo-endothéliales. Mais, dans ces cas, il s'agit plus d'une simple tuméfaction des cellules R. E., que d'une véritable prolifération cellulaire. Cependant, WYCHEGORODZEWA, dans un travail sur l'étiologie des réticulo-endothélioses, rapporte trois observations, qu'il considère comme étant non pas des réticulo-endothélioses vraies, mais simplement comme des hyperplasies R. E. secondaires. Il attribue ses cas 1 et 3 à une septicémie post-angineuse; à propos du cas 2, il envisage le rôle possible du bacille tuberculeux associé aussi à des phénomènes septicémiques post-angineux. Ces données lui font estimer que les réticulo-endothélioses sont probablement toujours secondaires à des processus septiques aigus, qui peuvent d'ailleurs être différents, et ceci l'amène à douter que les réticulo-endothélioses constituent une unité nosologique. Toutefois, les faits rapportés par cet auteur ne sont pas convaincants; dans l'un d'eux (cas 3), l'examen histologique fait défaut et, dans les autres, la prolifération R. E. n'a rien de comparable, avec ce qui est décrit dans les vraies réticulo-endothélioses. La seule conclusion que l'on puisse en tirer, est que l'altération R. E., observée dans certaines septicémies, rappelle de très loin les lésions des réticulo-endothélioses pures.

Si, dans l'état actuel des choses, il est difficile d'incriminer une cause infectieuse, il en est de même pour l'étiologie toxique. La possibilité d'une intoxication (par des vapeurs de vernis, Obs. BEAVER et JOHNSON;

par le benzol, Obs. DUSTIN et WEIL) n'a pu résister dans chaque cas à l'analyse des faits.

En dernière analyse, on peut se demander si la cause de ces états, loin d'être parasitaire, infectieuse ou toxique, ne serait pas un certain déséquilibre biologique chimique ou physico-chimique. A ce sujet, il est intéressant de souligner que PITTALUGA et ses collaborateurs ont montré que la vitamine A et la vitamine D pouvaient, dans certaines circonstances, provoquer des hyperplasies réticulo-endothéliales. Or, la vitamine D, au point de vue constitution chimique, se rapproche des substances cancérigènes. Entre les hyperplasies ainsi provoquées et les états morbides qui nous occupent, il n'y a, à vrai dire, rien de commun hormis l'atteinte R. E. Mais c'est cependant là un rapprochement utile à faire, car c'est dans cette voie que se trouvera peut-être la clef du problème étio-logique.

Il faut considérer aussi, avec intérêt, comme pour les leucoses, les résultats expérimentaux obtenus avec le virus de la leucémie spontanée des poules. Les recherches de TROISIER et SIFFERLEN, d'OBERLING et GUÉRIN ont bien montré qu'un même virus, modifié par certaines modalités techniques, pouvait provoquer chez la poule toute une gamme de troubles morbides allant de la leucémie typique au sarcome. Et, entre ces deux types extrêmes, témoignant l'un de l'excitation de la cellule souche sanguine, l'autre de l'excitation de l'histiocyte du tissu conjonctif, toute une gamme intermédiaire peut être réalisée (leucose asso-

ciée à réticulose, réticulo-endothéliose presque pure, sarcomatose généralisée).

Ces faits sont très intéressants, car nous retrouvons en clinique humaine la même gamme, la même série continue des possibles qui, par l'intermédiaire des réticulo-myéloses, des réticulo-endothélioses leucémiques, des réticuloses pures, des réticulosarcomes leucoblastiques ou leucémiques, des réticulosarcomes, nous fait passer insensiblement des leucoses aux réticulosarcomes.

Il n'y a rien là qui ne soit cohérent, si l'on accepte comme idée directrice que tous ces syndromes ne sont qu'une réponse de la cellule réticulaire, un peu modifiée suivant les cas, à un même agent agressif.

Une telle hypothèse va, évidemment, à l'encontre de l'essai d'individualisation que nous avons fait. Mais, en l'absence de toute autre donnée étiologique précise, il était indispensable de la souligner.

En somme, de ces considérations étiologiques, il faut retenir :

- 1° L'échec de toutes les considérations étiologiques.
- 2° D'autre part, les quelques succès obtenus au point de vue expérimental dans un groupe d'affections très voisines, viennent démontrer le faible intérêt des cadres nosologiques établis sur la pure morphologie des cellules sanguines ou tissulaires. Un même virus et peut-être un même déséquilibre physico-chimique peuvent provoquer indifféremment tel ou tel syndrome, que l'on croyait bien individualisé

à la suite de longs et patients travaux anatomo-cliniques.

Ces réserves étant faites pour bien montrer les possibilités d'évolution rapide de la question, le groupe anatomo-clinique des réticuloses histiocytaires aiguës à évolution maligne nous paraît, dans l'état actuel de nos connaissances, mériter nettement son individualité.

OBSERVATIONS

OBS. 1. — LETTERER : *Réticulose aleucémique*. (1924.)

Enfant de six mois et 10 jours. Nourri au sein. Pas d'antécédents notables.

Début : Purpura qui se généralise progressivement, avec petites hémorragies survenant au grattage. Puis otite suppurée et toux. Température s'élevant à 40°. On fait alors le diagnostic de pneumonie.

Hospitalisé 10 semaines après le début. Purpura généralisé. Suffusions hémorragiques au niveau des muqueuses buccales. Fausses membranes pharyngées bilatérales. Tuméfactions ganglionnaires généralisées. Abscès rétro-auriculaires et rétro-mammaires. Broncho-pneumonie.

Foie et rate augmentés de volume. Fièvre : 39°.

Sang : G. R. 5.600.000; Hb. 65 %; G. B. 26.000; pourcentage : neutro. 65 %, lympho. 25 %, mononucléaires 8 %, f. de passage 2 %. Plaquettes normales (donc anémie hypochrome).

La température se maintient entre 38° et 39°.

Mort au bout d'une évolution totale de 11 semaines.

Autopsie : Pétéchies viscérales multiples. Broncho-pneumonie. Rate très grosse : 70×30×25 mm., surface lisse. Foie gros, jaunâtre, gras. Tuméfaction des ganglions périphériques, des ganglions paraaortiques et des follicules lymphatiques du colon.

Histologie : Dans la rate, les ganglions, les follicules intestinaux, les foyers purpuriques du derme, la moelle osseuse, prolifération cellulaire abondante qui fait disparaître le tissu propre de l'organe = grandes cellules, protoplasme abondant,

grand noyau clair, à chromatine fine, de forme ovale ou légèrement échancrée. Assez souvent, *cellules géantes*. Toutes ces cellules sont reliées aux fibres du réticulum par des filaments très fins. Quelques zones de nécrose. Remarquer que, dans le foie, la prolifération des cellules de Küpfer est peu marquée.

Diagnostic : Réticulose aleucémique; l'auteur attribue l'augmentation de la leucocytose aux nombreux foyers de suppuration.

OBS. 2. — SCHULTZ, WERMETER et PUHL : *Maladie particulière de l'appareil hématopoïétique à caractère granulomateux et systématique*. (1924.)

Fille de 2 ans 3/4; père tousseur et cracheur, une sœur décédée de méningite tuberculeuse.

Vers la fin de la première année, adénopathies cervicales qui régressent ensuite. A 2 ans, douleurs au niveau du front et de la nuque, puis apparition de tuméfactions ecchymotiques et purulentes sur le front, puis sur la région occipitale. Elles guérissent après incision.

En mars 1923, début de l'anémie qui se manifeste par une pâleur accentuée.

Hospitalisée en mai 1923; deux faits cliniques importants :

1° Au niveau des os du crâne, il existe des déhiscences osseuses étendues qui occupent le frontal dans sa totalité, le centre de l'occipital, et le centre de chaque pariétal. A ce niveau, les pulsations du crâne sont visibles et palpables. Fontanelles fermées.

2° Rate et foie volumineux, débordant le rebord costal de 5 cm. La rate va jusqu'à l'ombilic.

Adénopathies rétro-erno-cléido-mastoïdiennes. Gorge normale.

Sang :

1^{er} Ex. : G. R. 1.210.000; G. B. 6.900; Hb. 26 %; Poly. 67 %; Stab. 10 %; Bas. 1 %; Mon. 1 %; G. Ly. 4 %; P. Ly. 16 %; Myélo. 1 %; H. nu. 1 %.

Anisocytose, polychromatophilie, poïkilocytose.

2^e Ex. : G. R. 1.330.000; G. B. 5.000; Hb. 17 %; Poly. 55,5 %; Bas. 4 %; Eos. 1/2 %; G. Ly. 21 %; P. Ly. 12 %; F. jeunes, 5,5 %; Myélo. 1,5 %.

3^e Ex. : G. R. 980.000; G. B. 17.800; Hb. 14 %; Poly. 50 %; G. Ly. 7 %; P. Ly. 36 %; F. jeunes 6 %; F. de trans. 1 %.

Plaquettes 40.000.

Cuti-R. négative. B. W : négatif.

Evolution : rapide, fièvre, apparition de purpura qui se généralise, augmentation des adénopathies.

Mort après une évolution totale d'environ 3 mois.

Autopsie : Lacunes osseuses au niveau du crâne, nodules jaunes blancs au niveau du tissu spongieux des os longs et des vertèbres. Rate : 300 gr., $14 \times 5 \times 8$ cm., dure, lisse, bleue rouge. A la coupe: petits nodules denses de la grosseur d'un grain de mil, ressemblant à une tuberculose miliaire ou à une rate porphyre; quelques infarctus blancs. Follicules méconnaissables. Foie un peu augmenté, contenant aussi de petits nodules blanchâtres. Adénopathies mésentériques et rétropéritonéales. Tuméfaction des plaques de Peyer et des follicules intestinaux.

Histologie : Dans la rate, le foie, les ganglions, le système osseux, les plaques de Peyer, les follicules intestinaux, le myocarde et le parenchyme pulmonaire, on trouve des amas de cellules identiques : grandes cellules à noyaux clairs, irréguliers, assez gros; protoplasme abondant, acidophile, contenant souvent des cellules et des pigments phagocytés. Fréquemment, cellules géantes à plusieurs noyaux. Ces cellules se trouvent dans les mailles du réticulum, et sont donc des cellules réticulaires proliférées. Au centre des anas cellulaires, nécrose fréquente. La fonte de l'os au niveau du crâne est attribuée à la prolifération de ces cellules.

Diagnostic : Les auteurs discutent pour les éliminer la syphilis héréditaire, la tuberculose, le Kala-Azar, le paludisme, la maladie de Banti et la maladie de Gaucher, la lymphogranulomatose maligne et l'anémie splénique type Jaksch-Hayem.

OBS. 3. — AKIBA : *Sur la prolifération des Réticulo-endothèles dans la rate et les ganglions lymphatiques et ses rapports avec les leucémies.* (1926.)

Fille de 10 mois, sans antécédents particuliers.

Début brusque : fièvre, anorexie, éruption purpurique, anémie.

Hospitalisée une semaine après le début des accidents : pâleur et anémie extrêmes (mais il n'y a pas d'examen sanguin). Purpura généralisé au niveau de la peau et de la muqueuse buccale.

Angine ulcéreuse (l'examen bactériologique montre une association fuso-spirillaire).

La rate est palpable. Ganglions cervicaux tuméfiés.

Diarrhée.

Evolution rapide, fébrile (39°).

Mort au bout de 6 semaines d'évolution.

Autopsie : Foie et rate augmentés de volume. Petites zones de nécrose à la coupe des ganglions lymphatiques et de la rate. Ecchymoses pleurales. Tuméfaction des follicules clos du gros intestin.

Histologie : Disparition de l'architecture normale de la rate, des ganglions cervicaux, des follicules de l'intestin et des amygdales. Dans tous ces organes, le tissu lymphoïde est très diminué et remplacé par une prolifération cellulaire formant de petits nodules. Ils sont formés de grosses cellules polygonales à protoplasme bien colorable, à très petit noyau. Ces cellules sont situées dans les mailles d'un fin réticulum et ceci signe leur origine réticulaire. Le centre de ces nodules est fréquemment nécrosé et, dans quelques-uns, on trouve des amas de streptocoques.

Diagnostic : Septicémie à point de départ pharyngé.

OBS. 4. — SACHS et WOHLWILL : *Maladie systématisée de l'appareil réticulo-endothélial et lymphogranulomatose*. (1927.)

Cas N° 2.

Homme de 34 ans, sans antécédents particuliers.

Début par enflure du côté droit du cou, sans fièvre. Dix jours plus tard, fièvre de type rémittent (38° le matin, 40° le soir), asthénie, insomnie.

Hospitalisé 17 jours après le début.

Présence d'éléments éruptifs, les uns maculeux, les autres papuleux, d'abord localisés à la face antérieure du cou et de la poitrine, qui s'étendent ensuite aux membres et finissent par se généraliser.

Tuméfaction du maxillaire inférieur et du côté du cou. Adénopathies occipitales gauches. Angine pultacée.

Rate un peu volumineuse, qui augmente de volume au cours de l'évolution.

Fièvre élevée entre 39° et 40°. Asthénie intense, obnubilation.

Sang :

A l'entrée : G. R. 4.160.000; G. B. 7.600; Stabk. 3 %; Polyn. 78 %; Lympho. 13 %; G. Mono. 6 %; Hb. 65 %.

6^e j. : G. B. 6.800; Eos. 4 %; Stabk. 6 %; Polyn. 57 %; Lympho. 17 %; G. Mono. 16 %; Hb. 70 %.

13^e j. : Eos. 1 %; Stabk. 31 %; Polyn. 38 %; Lympho. 24 %; G. Mono. 6 %;

Réaction de B. W. négative.

Hémoculture négative à 2 reprises.

La fièvre persiste durant toute l'évolution; apparition d'une ecchymose au-dessous de la rotule droite et au niveau d'un point d'injection.

Mort au bout d'un mois d'évolution totale.

Autopsie : Broncho-pneumonie. Adénopathies cervicales discrètes.

Rate : 19×12×4 cm., molle, lisse, parsemée de petits nodules blancs gris.

Foie : 23×20,5×7,5 cm., petit nodule blanc de la taille d'un pois au niveau du lobe droit.

Histologie : Au niveau de la rate, du foie, des ganglions, prolifération de cellules réticulaires, ovales, parfois en fuseau, ou munies d'un petit prolongement. Noyau assez grand, souvent échancré. Rares nucléoles. Mitoses fréquentes. Assez fréquemment 2 à 3 noyaux par cellule. Les rapports avec le réticulum sont très nets et sont d'autant plus marqués que les cellules ont une forme plus allongée. Les cellules réticulaires libres sont arrondies. Il n'y a pas de nécrose. Les macrophages sont beaucoup moins nombreux dans ce cas que dans le cas 1 du même auteur qui concerne une forme chronique de réticulose ayant duré dix ans.

Diagnostic : En premier lieu, septicémie à point de départ pharyngé. A la suite de l'examen histologique, les auteurs envisagent une lymphogranulomatose atypique, ou plutôt une maladie de système.

OBS. 5. — TSICHISTOWITCH et BYKOWA : *La Réticulose en temps que maladie systématisée des organes hématopoiétiques*. (1928.)

Homme de 63 ans, sans antécédents particuliers.

Début par algies thoraciques gauches, toux, dyspnée. Température 37,6°, 38. Amélioration légère au bout de 2 semaines puis rechute, apparition d'adénopathies.

Hospitalisé un mois après le début pour dyspnée, toux, expectoration, algies thoraciques, adénopathies.

Examen : malade cyanosé. Ictère. Œdème des membres inférieurs. Ganglions volumineux au niveau de la nuque du cou, des aisselles. Foie débordant de 3 travers de doigt. Rate non palpable à cause de la sensibilité du ventre. Epanchement pleural.

Sang : G. R. 3.720.000; G. B. 6.600; Hb. 69 %; Polyn. 74 % (F. jeunes 3 %, Stabk. 4,5 %, Segmentk. 66,5 %); Monocytes 7,5 %; G Lympho. 15 %; Pet. Lympho. 2,5 %; Eosino. 0,5 %; Basophiles 0,5 %.

Evolution : Accentuation de la dyspnée, de la cyanose, de l'œdème des M. I. et de l'asthénie. Température 37°-37°8.

Mort au bout d'un mois et demi d'évolution.

Une biopsie ganglionnaire faite 15 jours auparavant n'avait pas permis de diagnostic précis.

Autopsie : Gros hydrothorax gauche (5 litres). Foie : 1.650 gr., lisse, gris rouge, parsemé de petits nodules blancs de la grosseur d'un grain d'orge. Rate : 500 gr. avec petits nodules identiques. Ganglions rétropéritonéaux, cervicaux, axillaires, inguinaux volumineux.

Histologie : Image dominée par une prolifération du tissu réticulaire des ganglions et de la rate. Les cellules sont disposées en syncytium formés d'éléments réticulaires tuméfiés avec formation de fibres réticulaires, bien mises en évidence par les colorations électives. Quelques zones de nécrobiose. Dans le foie, même hyperplasie réticulaire, mais sous forme de nodules. Les autres organes sont libres de réticulose.

Diagnostic : Réticulose pure.

OBS. 6. — UGRUMOW : *Un cas de réticulo-endothéliose aiguë.* (1928.)

Homme de 30 ans.

Début : Anorexie, fièvre élevée, tableau de fièvre typhoïde.

Hospitalisé dix jours après le début : pâleur. Pas de modification des ganglions. Rate et foie débordant le rebord costal de 3 travers de doigt. Sur la peau de l'abdomen, petites taches rosées. Quelques signes de bronchite. Température élevée de façon permanente, apparition de subictère.

Sang : G. R. 4.300.000, polychromatophilie, forte anisocytose, poikilocytose, hématies ponctuées, quelques hématies nucléées; G. B. 36.000; Myélob. 1 %; Myéloc. 1 %, formes jeunes 3 %; Stabk. 31,5 %; Segmentk. 12,5 %; Eosino. 0,5 %; Lympho. 4 %; Monoc. 46,5 %. Ces derniers sont de grandes cellules avec noyau dense, généralement arrondis, à protoplasme faiblement basophile, vacuoles fréquentes.

Mort après une évolution totale de 24 jours.

Autopsie : légère ascite, ganglions mésentériques et rétro-péritonéaux volumineux, tuméfaction des follicules de l'intestin grêle et du colon. Rate volumineuse, $20 \times 18 \times 11$ cm., rouge sombre avec quelques petits points gris. Foie volumineux avec nombreux nodules périportaux gris clair. Pétéchies péricardiques et pleurales. En outre, tumeur médiastinale de 10×6 cm., de couleur blanc brillant.

Histologie : Rate : effacement de l'architecture normale. Corpuscules de Malpighi réduits à quelques lymphocytes. Le reste est remplacé par une prolifération réticulaire : cellules assez grandes, claires, à protoplasme faiblement basophile ou légèrement oxyphile, limites cellulaires pas toujours nettes et alors aspect syncytial; noyau rond ou ovale parfois un peu segmenté. On observe aussi de très grandes cellules, à noyau très fortement polymorphe, à chromatine finement ponctuée, et à plusieurs nucléoles qui simulent un mégacaryocyte. Mitoses fréquentes.

Aspect analogue dans les ganglions et dans le foie; dans celui-ci, prolifération surtout périportale avec images de pseudo-acini. Dans la moelle osseuse, on observe la coexistence de la prolifération réticulaire, de la granulopoïèse et de l'érythropoïèse.

Tumeur du médiastin = tumeur mixte typique.

Diagnostic : Ce cas comporte deux maladies indépendan-

tes. La première est une maladie systématisée du tissu réticulaire (réticulo-endothéliose), et l'autre, une tumeur mixte du médiastin antérieur qui provient des restes branchiaux (branchiome). L'auteur considère qu'on ne peut pas regarder la prolifération réticulaire des organes comme une métastase du stroma de la tumeur médiastinale. Il ne nie pas cependant que ce stroma se comporte exactement comme le réticulum de la rate et des autres organes atteints et a aussi sa part dans la maladie du système. Aussi ce stroma est-il à considérer sinon comme semblable, tout au moins comme très proche du tissu réticulaire.

OBS. 7. — BYKOWA : *Au sujet de la Réticulose systématisée.* (1929.)

Femme de 69 ans, sans antécédents particuliers.

Début par douleurs cervicales et fièvre élevée, puis dyspnée, asthénie et œdème des membres inférieurs.

Hospitalisée 10 jours après le début apparent.

Examen : Subictère léger, cyanose des lèvres, œdèmes des membres inférieurs. Ganglions axillaires et iliaques un peu volumineux, indolents.

Foie, non palpable, indolent. Rate débordant de 8 cm., indolente et ferme.

Signes de défaillance cardiaque et d'infection pulmonaire.

Température 37°-37°8. Réaction de B. W. négative.

Sang : G. R. 2.010.000; Hb. 49 %; G. B. 1.800; Eosino. 4 %; Neutro. 16,5 % (jeunes 1,5 %, Stabkern. 3 %, Segment. 12 %); Lympho. 65 %; Monoc. 14,5 %; Aniso. et poïkilocytose.

Hématies granulo-filamenteuses (2 p. 1.000). Thrombocytes : 27.170.

Evolution : L'état général et la défaillance cardiaque s'aggravent progressivement, sans changement notable du volume de la rate et des ganglions. Fièvre élevée.

Au point de vue sanguin, maintien de l'anémie autour de 2.300.000, leucopénie croissante de 1.800 à 1.000 en 20 jours, augmentation du taux des monocytes de 14,5 % à 25 %, tandis que les lymphocytes passent de 65 à 59,5 % et les polynucléaires de 16,5 à 14 %.

Mort au bout de 6 semaines d'évolution.

Autopsie : Œdème pulmonaire. Tuméfaction de tous les

groupes ganglionnaires, mais de façon variable. Rate volumineuse : $18 \times 13 \times 6$ cm., rouge sombre, ferme, avec de petits foyers nécrotiques. Foie de volume normal.

Histologie : Ganglions : Bouversement de l'architecture normale. Tout le tissu est formé de grandes cellules claires polymorphes, à noyau rond ou ovale, réseau chromatinien fin, petits nucléoles. Protoplasme pâle contenant souvent des débris phagocytés (hématies ou pigments). A côté de ces cellules, présence de grandes cellules à protoplasme basophile et à noyau rond contenant de grands nucléoles et qui sont du type cellule souche. Nombreuses formes de transition entre ces deux types. Les cellules souches forment par endroits de petits nodules. Les cellules proliférées sont en rapport étroit avec les fibres réticulaires mises en évidence par les méthodes spéciales de Mallory et de Foot.

Rate : aspect analogue, *quelques mégacaryocytes isolés.*

Foie : prolifération des cellules périportales, activité phagocytaire des cellules de Küpffer.

Moelle osseuse : grosse augmentation des cellules réticulaires en phagocytose, cellules souches proportionnellement plus abondantes que dans les ganglions.

Diagnostic : Envisage la lymphadénose aleucémique, la lymphosarcomatose de Kundrat pour conclure à une réticulose aleucémique.

OBS. 8. — TERPLAN : *Au sujet de la « Réticulose » aiguë aleucémique.* (1930.)

Enfant de un an, sans antécédents particuliers.

Début brusque : fièvre élevée, anorexie.

Hospitalisé 9 jours plus tard : pâleur intense. Pétéchies sur le dos, les flancs, l'abdomen et les cuisses.

Angine pseudo-membraneuse (coccis disposés en chaînettes à l'examen bactériologique). Adénopathies généralisées, prédominant à l'aîne et aux deux aisselles. Foie et rate débordent de 4 travers de doigt le rebord costal. Température : $39^{\circ}5$.

Sang : G. R. 3.200.000; G. B. 10.800; Hb. 65 %; Poly. 22 %; Stabkern. 8 %; F. jeunes 4 %; Myélocytes 1 %; Eosino. 1 %; Lympho. 58 %; Monocytes 6 %. Plaquettes 140.000. Temps de saignement et de coagulation : normaux.

Mort au bout d'une évolution totale de 16 jours.

Autopsie : Angine nécrotique. Otite moyenne purulente. Foyer pulmonaire pneumonique. Adénopathies paraaortiques et juxta pancréatiques. *Rate* : 180 gr.; $12,5 \times 8 \times 3$ cm., pulpe rouge gris. *Foie* : graisseux, hémorragies isolées punctiformes au niveau de la capsule.

Histologie : *Rate* : image uniforme faite de la prolifération diffuse du réticulum : cellules arrondies ou polygonales; noyau pâle à contours nets, pauvre en chromatine, nucléole net. Parfois, cellules géantes avec un ou plusieurs noyaux très pâles de forme variable. Ces cellules contiennent fréquemment des débris phagocytés. Les cellules géantes ont de grosses vacuoles. Par endroits nécrose étendue. Au niveau des follicules de Malpighi, en grande partie détruits, la prolifération réticulaire est particulièrement frappante.

Dans les cellules proliférées: oxydase réaction négative, pas d'hémosidéridine.

Des changements analogues s'observent dans les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, le foie, dans les lobules pulmonaires et le myocarde.

Diagnostic : l'auteur conclut qu'il s'agit d'une hyperplasie inflammatoire du système réticulaire, à la suite d'une infection aiguë inconnue.

OBS. 9. — GUIZETTI : *Au sujet des maladies systématisées de l'appareil réticulo-endothélial, d'origine infectieuse, dans le bas âge.* (1931.)

Enfant de trois mois, 5 kg. 810. Pas d'antécédents particuliers.

Début brusque, marqué par coryza, toux, anorexie, épistaxis. Température 38° .

Hospitalisé 15 jours après le début. Très mauvais état général. Otite gauche purulente, broncho-pneumonie. Pétéchies au niveau des membres inférieurs, suffusions hémorragiques au niveau de la muqueuse buccale.

Grosse rate débordant l'arc costal de plusieurs travers de doigt. Foie déborde de 3 travers.

Fièvre entre 38° et 39° .

Examen radiologique : nodules broncho-pneumoniques;

extrémité supérieure de l'humérus droit augmentée de volume et à centre clair.

Sang : G. R. 3.000.000; G. B. 15.300; F. jeunes 1 %; Stabk. 9 %; Poly. 34 %; Lympho. 46 %; Eosino. 1 %; Mono. 9 %; Mégaloblastes 2 %; Normoblastes 2 %. Anisocytose. Poïkilocytose. Polychromatophilie.

Evolution : Généralisation du purpura. Fièvre élevée : 40°. Emphysème cervical. Œdème des cuisses.

Mort après une évolution totale de 20 jours.

Autopsie : Broncho-pneumonie bilatérale. Emphysème médiastinal et cervical. Suffusions hémorragiques et nécrose au niveau du thymus. Pétéchies péricardiques. Rate très volumineuse : 260 gr., surface de section lisse, brun rouge, follicules peu visibles. Foie volumineux et gras. Moelle osseuse rouge. Grande cavité osseuse à la partie supérieure de la diaphyse humérale droite.

Histologie : Dans le thymus, la rate, le foie, les ganglions, la moelle osseuse, disparition de l'architecture normale de l'organe qui est remplacée par une prolifération réticulaire diffuse.

Ce sont des cellules rondes ou polygonales, bien délimitées à protoplasme surtout basophile, à noyau polymorphe, grand, pauvre en chromatine. Certaines cellules sont géantes et multinucléées (jusqu'à 15 noyaux par cellule); les cellules géantes ne s'observent que dans le thymus.

Dans le thymus, en plus, zones de nécrose et zones hémorragiques. L'auteur pense que les cellules réticulaires du thymus dérivent non pas du réticulum absent dans le thymus, mais des histiocytes qui forment le tissu interstitiel.

Enfin, l'intensité de la prolifération réticulaire dans tous les os, fait penser à l'auteur que la cavité osseuse de l'humérus est due à l'exagération de ce processus.

OBS. 19. — DERISCHANOFF : *Au sujet des hyperplasies systématisées du Réticulo-endothèle.* (1931.)

Femme, 26 ans, hospitalisée pour douleurs au niveau du côté gauche, anorexie, asthénie. Peau et muqueuses très pâles. Poumons et cœur normaux. Rate très volumineuse, le tout évoluant d'une façon aiguë.

Sang : G. R. 650.000; Hb. 30 %; G. B. 7.000; Eosino. 0,5 %;

Myéloc. neutro. 0,5 %; F. jeunes 3,5 %; Stabk. 6 %; Segment. 56 %; Lympho. 30 %; Monoc. 35 %.

Splénectomie suivie de décès 2 heures après l'intervention.

Rate : 2.400 gr., ferme, gris rouge, quelques infarctus. Une petite rate accessoire de 4×4×4 cm.

Autopsie : *Foie* : ferme, légèrement augmenté de volume, 30×18×8 cm. *Ganglions* un peu augmentés, fermes, gris blanc.

Histologie : *Rate* : effacement de l'architecture normale. Endothélium des sinus gonflé et proliféré. Dans la pulpe, prolifération de cellules réticulaires rondes, ovales ou irrégulières, à protoplasme éosinophile, contenant du fer; noyau gros, clair ou foncé, suivant son contenu en chromatine; oxydase réaction négative. Ces cellules sont, ou reliées nettement au réticulum ou isolées dans les mailles réticulaires.

En outre, nombreuses hématies, quelques cellules de la série myéloïde en nombre normal, quelques lymphocytes.

Foie : dégénérescence graisseuse. Agrandissement des sinus capillaires. Fibres réticulaires très visibles à la coloration de Mallory. Cellules de Küpffer, grosses, remplies de pigment ferrique.

Ganglions : effacement de l'architecture normale. La lumière des sinus est remplie de cellules réticulaires proliférées; on est surtout frappé par de très grandes cellules allongées, à noyau souvent périphérique, à protoplasme écumeux, contenant parfois des restes d'érythrocytes et du pigment ferrique. Ces cellules font un peu penser aux cellules de Gaucher.

Au total : prolifération réticulaire, au niveau de tous les organes hématopoïétiques, avec sidéropexie et phagocytose.

Diagnostic : discute pour les éliminer la maladie de Banti, la maladie de Hodgkin, les leucémies, la maladie de Gaucher et l'anémie pernicieuse. L'auteur conclut à une réticulo-endothéliose.

OBS. 11. — ROULET : *Contribution à la connaissance du Réthélsarcome des ganglions lymphatiques et des autres organes lymphoïdes.* (1932.) (Obs. N° 7.)

Homme de 65 ans, sans antécédents particuliers. Début marqué par anorexie, asthénie. Légère sensibilité de l'épi-

gastre et douleurs dans le dos. Elévation thermique (38°2) et sueurs nocturnes.

Entre à l'hôpital 6 semaines après le début clinique.

Gros foie; rate sensible; pas de ganglions perceptibles.

Sang : G. R. 4.400.000; Hb. 85 %. Leucocytes : 10.000. Pourcentage : Stabk. 7 %; Poly. 48 %; Lympho. 32 %; Monocytes 13 %.

Hémoculture négative.

Evolution : La fièvre s'élève à 39°. Augmentation de l'asthénie et de l'amaigrissement : 10 kg. en 2 semaines. Augmentation de l'anémie (4 semaines après l'entrée, 2.900.000 G. R.). Augmentation de la lymphocytose jusqu'à 48 %. Ictère.

Mort après une évolution de 10 semaines en tout.

Autopsie : Augmentation du volume des ganglions jugulaires, sus-claviculaires, rétropéritonéaux, iliaques et inguinaux.

Rate : 550 gr. Taches blanches sur la capsule. Pulpe molle, brun rouge, parsemée de petits nodules de la grosseur d'une lentille, et de couleur gris blanc. Quelques infarctus blanc.

Foie : 1.320 gr., subnormal.

Histologie : Disparition de l'architecture normale des ganglions et de la rate. Le tissu lymphoïde est repoussé ou parfois anéanti par la prolifération réticulaire. Il s'agit d'une prolifération réticulaire pure : cellules très régulières assez grandes, de forme étoilée ou en fuseau, reliées les unes aux autres par leurs ramifications. Noyau grand, rond ou ovale entouré d'une membrane très nette. Chromatine formée d'un réseau lâche. Fréquemment 1 ou 2 nucléoles. Les cellules sont en relation étroite avec les fibres réticulaires auxquelles elles sont unies par leurs ramifications.

Diagnostic : Tout d'abord, forme aiguë de lymphogranulomatose maligne; mais l'examen histologique fait porter celui de *Réticulose pure*.

OBS. 12. — DAMESHEK : *Maladie proliférative du système réticulo-endothélial : Réticulose aleucémique*. (1933.)

Homme, 39 ans, sans antécédents spéciaux.

Début par asthénie, fièvre intermittente et pâleur progressive.

Entrée à l'hôpital environ 6 semaines après le début clinique.

Fièvre intermittente de type particulier : ascension durant 5 jours vers 102°-103° fahrenheit, plateau 5 jours, chute en 5 jours, normale 5 jours, rythme régulier durant plusieurs mois.

Asthénie, anorexie, quelques troubles gastriques, constipation marquée. Pâleur accentuée.

Examen : Spléno-hépatomégalie légère, un seul petit ganglion sus-claviculaire.

Sang : G. R. 2.832.000; G. B. 3.500; Hb. 55 %. Pourcentage leucocytaire normal.

2^e examen : G. R. 1.890.000; G. B. 1.100; Hb. 30 %. Plaquettes 123.000; Réticulocytes 1,5 %. Pourcentage leucocytaire : poly. 72,5 % (8,5 % jeunes), lympho. 9,5 %, monocytes 16 % (1 % histiocytes), éosinophiles 1,5 %, cellules non classées 0,5 %. Métamyélocytes 8,5 %.

Ponction sternale : larges cellules non identifiables. A la coupe, tissu dense fibreux, remplaçant la moelle normale. Rares hématies nucléées et myélocytes. Grandes cellules à noyaux pâles, vésiculaires, sans disposition particulière. Cellules géantes et mitoses par places.

Evolution : fébrile. Chute de poids de 10 kg. en 3 mois. Développement progressif d'une obstruction intestinale incomplète.

Mort après une évolution totale de 6 mois.

Autopsie : Augmentation de volume des ganglions, durs et gris jaunes à la coupe.

Rate : 310 gr., en plus de vieux infarctus nettement délimités, parsemée d'aires gris jaunâtres, fermes, d'un diamètre de 3 à 5 mm.

Foie : brun rouge, plus ferme que la normale, parsemé de zones semblables à celles de la rate.

En outre, il existe une *tumeur* de la région iléo-cœale : fibrome bénin, apparemment en dehors de la réaction proliférative généralisée, mais contenant par foyers isolés de petites collections de cellules du type de celles des organes hématopoïétiques, et des cellules géantes.

Histologie : Effacement de l'architecture normale de la rate et des ganglions.

Ganglions : Grandes cellules en prolifération (s'identifiant aux cellules réticulaires normales des ganglions), 10 à 30 microns, de forme variable, rondes ou à prolongement de comètes. Cytoplasme irrégulier, mal limité, bleu pourpre (à

l'hématoxyline-éosine), sans granulations. Noyau large, 1/2 de la taille de la cellule, de forme variée d'après celle de la cellule, parfois échancré, vésiculaire, à petites masses de chromatine irrégulières, donnant un aspect spongieux. Pas de nucléoles. Lâche stroma formé d'épaisses bandes réticulaires désordonnées.

Nombreuses cellules géantes libres (15, dans certains champs) ressemblant à la cellule de Sternberg, mais à grand noyau irrégulier, en forme de panier ramifié à travers la cellule, contenant un ou plusieurs nucléoles.

Rate : on y retrouve, dans toute la pulpe, les larges cellules, chargées d'hémosidérine. Enorme prolifération de cellules géantes (20 par champ).

Foie : même aspect dans le foie, mais disposé par aires plus limitées comprimant le tissu hépatique normal.

Moelle : taille moins grande des cellules prolifératives et des cellules géantes.

Diagnostic : pour deux pathologistes : maladie de Hodgkin; deux autres n'osent affirmer une forme de tumeur médullaire. L'auteur finalement conclut à une réticulose aleucémique.

OBS. 13. — NORDENSON : *Réticulo-endothéliose. Rapport d'un cas.* (1933.)

Femme de 65 ans, auparavant bien portante.

Début par douleur sacrée croissante. Puis perte de poids, asthénie.

Entre à l'hôpital 2 mois après le début clinique.

Examen : Température 37°8. Ganglions, foie et rate non palpables. Douleur légère à la pression de toutes les vertèbres.

Sang : G. R. 3.360.000; G. B. 4.200; Hb. 67 %. Pourcentage : 63 % neutrophiles, 24 % lymphocytes, 10 % monocytes, 3 % éosinophiles.

Albuminurie.

Évolution : Hématémèse et hémorragies intestinales. Anémie progressive : un mois et demi après l'entrée : G. R. 1.250.000. Fièvre de 36°8 à 39°8. Décalkification du squelette à la radio. Cachexie.

Mort 4 mois et demi après le début.

Autopsie : Ganglions macroscopiquement normaux.

Rate peu augmentée de volume, brune, légère hémossidérose.

Foie peu augmenté de volume, teinte mauve pâle à brun rougeâtre.

Ostéoporose nette et moelle rouge dans le fémur et les vertèbres.

Pneumonie et œdème pulmonaire.

Histologie : Rate : perte de l'architecture normale. Envahissement par de larges cellules translucides, à large noyau clair, à un ou deux nucléoles, rond ou allongé et irrégulier. Protoplasme en quantité variable, tantôt granuleux, plus rarement tout à fait clair, souvent vacuolé.

Les mêmes se retrouvent dans le foie, les ganglions, la moelle et même dans les alvéoles pulmonaires.

Diagnostic : Cliniquement pourraient se discuter anémie grave, myélome, cancer de l'estomac avec métastase; après l'examen anatomique, l'auteur conclut à une maladie du système réticulo-endothélial, à classer dans la systématisation de Uehlinger.

OBS. 14. — FOOT et OLCOTT : *Sur un cas d'histiocytose non lipidique (Réticulo-endothéliose) avec autopsie.* (1934.)

Fille de 2 ans 3/4. Sans antécédents particuliers.

Début marqué par augmentation de la rate et taches rouges (?) sur la peau. Puis, épistaxis importante nécessitant l'hospitalisation.

Examen : Pétéchies généralisées. Foie déborde de 7 cm. Rate palpable. Amygdales volumineuses. Intumescence modérée des ganglions inguinaux et occipitaux. Pas d'ictère. Cutiréaction négative.

Température en dessous de 37°8.

Sang : G. R. 3.700.000; G. B. 3.900; Hb. 75 %; Poly. 37 %; Lymph. 39 %; Monoc. 4 %; Eosino. 2 % (1).

Plaquettes : 80.000 et 130.000. T. de saignement : 3'. T. C. : 3'.

Radiologie : montre une image pointillée de l'extrémité inférieure des deux humérus.

(1) Noter qu'aucun des pourcentages globulaires fournis par ces auteurs américains n'est complet.

Le diagnostic de purpura thrombocytopénique, un moment envisagé, est rejeté à cause de l'augmentation de volume spléno-hépatique, du temps de saignement normal et de la diminution du temps de coagulation. Les transfusions pratiquées ne modifient guère l'évolution.

Augmentation de volume du foie et de la rate.

Diminution des plaquettes.

Une biopsie de la rate fait porter le diagnostic d'histiocytose non lipoïdique.

La splénectomie est faite environ un mois après la première hospitalisation.

Evolution post-opératoire : Augmentation des plaquettes (de 90.000 à 300.000) et des G. B. (de 4.000 à 9.000). Sort au bout de 5 semaines, sans purpura.

Réadmise 3 mois plus tard, pour douleurs des jambes. Recrudescence du purpura. Etat subfébrile. Pharyngite. Foie encore plus volumineux.

Radiologie : Raréfaction osseuse du bas du bassin et du fémur droit près de la tête fémorale; ostéoporose de la colonne vertébrale.

Laboratoire : Staphylocoque doré hémolytique et streptocoque hémolytique au niveau du pharynx. Staphylocoque trouvé également dans le sang.

Mort au bout de 6 à 8 mois d'évolution totale.

Autopsie : A la face antérieure du thorax, deux petites poches sous-cutanées contenant un liquide visqueux.

Intumescence des ganglions mésentériques et pancréatiques.

Foie : 1.130 gr., ferme, augmentation du tissu conjonctif, donnant un aspect lobulé.

Petites lacunes au niveau de chacun des disques intervertébraux.

Rate (enlevée par splénectomie) : 310 gr., ferme. A la coupe, petits nodules gris-perle de 3 mm. de diamètre au milieu d'un ensemble brun rouge.

Histologie : *Rate* : développement du tissu conjonctif qui irradie à partir des corpuscules. Diminution de la taille des corpuscules de Malpighi. Dans les sinus et la pulpe, prolifération de grandes cellules : à contours polyédriques, protoplasme dense, un peu basophile, contenant de nombreuses inclusions phagocytées (G. B. ou G. R.). Noyaux lobulés, ou irréguliers, parfois doubles, parfois multiples, souvent vési-

culeux. Nombreuses cellules géantes mononucléées ou multinucléées, ou avec un très grand noyau vésiculeux, ou avec un noyau lobulé, rappelant les cellules de Sternberg.

Toutes ces cellules sont en relation intime avec les fibres de réticuline mises en évidence par les colorations électives.

Outre ces cellules, quelques éosinophiles et plasmocytes.

Foie : Importante dégénérescence graisseuse. Cellules de Küpffer légèrement tuméfiées. Nombreux phagocytes mononucléés dans les sinus, rappelant ceux de la rate.

Ganglions : Sinus très dilatés remplis de nombreuses cellules mononucléées; phagocytose active. Cordons réduits à de minces bandes comprimées par la prolifération cellulaire. Nombreuses cellules impossibles à distinguer des mégacaryocytes.

Dans tous ces organes, sidéropexie assez marquée. Pas d'infiltration lipoidique décelable par les techniques appropriées.

Moelle osseuse : Hyperplasie et hyperémie. Assez nombreuses grandes cellules mononucléées en phagocytose.

Peau : Dans le derme, grandes cellules mononucléées et lymphocytes.

Cerveau : Prolifération surprenante des cellules de la mésoglie.

Thymus : Dégénérescence des corpuscules de Hassal.

Les hémocultures faites *post-mortem* montrent du staphylo. doré hémolytique et du strepto. hémolytique. La culture du liquide prélevé dans les poches sous-cutanées montre des *B. Proteus*.

Des émulsions de foie et de rate tuèrent les cobayes en un mois, sans que ceux-ci présentassent des signes de maladie déterminée.

Diagnostic : Certaines constatations histologiques (fibrose-éosinophilie-cellules de Sternberg) pourraient faire penser à une maladie de Hodgkin, mais l'ensemble du tableau clinique et anatomique ne permet pas ce diagnostic. Les maladies de Gaucher et de Niemann-Pick sont aussi faciles à éliminer. Les auteurs concluent que cette observation présente les caractères généraux des réticulo-endothélioses, et l'ajoutent aux cas décrits comme tels.

OBS. 15. — ROUSSY et OBERLING : *Réticulose aleucémique aiguë, vraisemblablement infectieuse chez un nourrisson.* (1934.)

Fille de 8 mois sans antécédents particuliers.

Début par purpura au niveau de la paume des mains (abcès de l'aisselle droite, 3 semaines auparavant).

Hospitalisée une semaine plus tard : exanthème purpurique généralisé, prédominant à la nuque, à la figure, aux coudes et au ventre. Chaque élément est recouvert d'une couche épidermique en voie de desquamation. Suffusions hémorragiques au niveau de la muqueuse buccale.

Adénopathies axillaires. Foie augmenté. Rate déborde le rebord costal de 3 travers de doigt.

Température 38°6; asthénie.

Selles légèrement sanglantes.

Sang : G. R. 4.100.000; G. B. 10.000; Hb. 36 %; Neutro. 12 %; Eosino. : 1 %; Lympho. 75 %; Mononucl. 9 %; Myéloc. et métamyélo. 3 %. Temps de saignement et de coagulation normaux.

Hémoculture négative.

Mort après une évolution totale de 15 jours.

Autopsie : Broncho-pneumonie; suffusions hémorragiques au niveau du péricarde et de l'endocarde; rate volumineuse, parsemée de taches rouges sur fond gris. Gros foie lisse et gras, avec de petites taches rouges. Grosse tuméfaction de tout l'appareil lymphatique, principalement axillaire et mésentérique, des plaques de Peyer et des follicules de l'intestin. Thymus volumineux.

Histologie : Rate : effacement de la structure de la pulpe. Prolifération diffuse de grandes cellules avec hémorragies et nécrose secondaire en forme de foyer. Cellules rondes, ovales ou polygonales; noyau assez polymorphe rond ou en forme de haricot ou échancré; chromatine très fine. Protoplasme développé, parfois finement granuleux, contenant des débris phagocytés par endroits. Quelques cellules géantes multinucléées qui ne ressemblent ni aux cellules de Langhans, ni aux cellules de Sternberg. Pas de mitoses observées. Ces cellules sont en rapport étroit avec le tissu réticulaire : il y a toutes les formes de passage entre les cellules fixes et les cellules détachées. Il faut souligner la ressemblance de ces

cellules et des grands macrophages observés dans la fièvre typhoïde et le Kala-Azar.

Des images identiques sont observées au niveau de l'appareil lymphatique, de la moelle osseuse, du foie et des foyers purpuriques du derme. Ces foyers sont caractérisés par une infiltration histiocytaire du derme, avec au centre de petites hémorragies.

Diagnostic : Réticulose aleucémique.

OBS. 16. — KLOSTERMEYER : *Sur une soi-disant réticulose aleucémique avec participation spéciale du tractus gastro-intestinal.* (1934.)

Bébé de 13 mois, sans antécédents particuliers.

Début : par tuméfaction du côté droit du nez, puis de la tête et de la paupière droite. Au bout d'un mois, anorexie, marche impossible.

Hospitalisé six semaines après le début : hypotonie. Tumeurs de la taille d'une noisette sur la tête, au-dessous du tragus gauche, au-dessous de la paupière gauche. Tuméfaction de la racine du nez et des faces latérales du cou. Adénopathies occipitales, axillaires, inguinales.

Angine pseudo-membraneuse.

Foie et rate débordant l'arc costal de 2 travers de doigt.

Sang : G. R. 2.125.000; G. B. 2.000; Hb. 31 %; Lympho. 99 %; Monocytes 1 %.

Ponction du ganglion du cou : lymphocytes et beaucoup de cellules plus grandes qui sont des cellules réticulaires (oxydase réaction négative).

Ponction de la tumeur de la tête : mêmes cellules que dans les ganglions cervicaux.

Fièvre élevée : 40°5. B. W. négatif.

Mort 3 jours après l'hospitalisation, soit au bout de 6 à 7 semaines d'évolution.

Autopsie : Angine nécrotique. Pneumonie. Rate, 90 gr., 11×6×2,5 cm., dure, rouge foncé. Foie, 250 gr., lisse, gris jaune.

Ganglions cervicaux gris jaune à la coupe. Tuméfaction intense de toutes les formations lymphatiques du tube digestif, depuis le duodénum jusqu'au rectum (en somme, image assez voisine de la fièvre typhoïde).

Histologie : Dans tous les organes lymphatiques, prolifération intense des cellules du réticulum : grosses cellules caires, noyau en forme d'ampoule ou rond, pauvre en chromatine, protoplasme pâle contenant des globules rouges ou des débris phagocytés. Quelques cellules géantes à grand noyau ou multinucléées. Nombreuses formes de passage entre les cellules géantes et les cellules plus petites. Par endroits quelques lymphocytes.

Forte prolifération réticulaire, également, au niveau du thymus, du tube digestif et de la peau. Au niveau du thymus et de la peau, il s'agit probablement de prolifération des histiocytes du tissu interstitiel.

Diagnostic : Cliniquement, pouvaient être envisagés les diagnostics de lymphadénose aleucémique, de chlorome. Après l'examen anatomique : *Réticulose aleucémique*.

OBS. 17. — BEAVER et JOHNSON : *Un cas atypique de maladie de Hodgkin*. (1933.)

Femme de 26 ans, ayant eu 4 ans auparavant un ulcère duodénal traité par gastro-entérostomie.

Début : Asthénie, légère diarrhée, puis météorisme abdominal, fièvre. Aggravation rapide. Fièvre oscillant entre 100 et 104° F. Le diagnostic de fièvre typhoïde est envisagé, mais 4 séro-diagnostic restent négatifs.

Hospitalisée environ 2 mois après le début : état subcomateux, ataxo-adynergie, météorisme abdominal.

Sang : G. R. 4.500.000; G. B. 7.100; Hb. 68 %.

Séro-diagnostic pour les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, et la fièvre ondulante : négatifs.

Mort 24 heures après l'entrée, soit après 2 mois d'évolution.

Autopsie : Epanchement pleural citrin bilatéral. Petites végétations hyalines, sur le bord libre de la valvule mitrale.

Rate : 390 gr. Parsemée de petits nodules rouges pourpres de quelques millimètres de diamètre, à centre gris clair probablement nécrosé.

Foie : 2.250 gr. Parsemé de petits nodules gris blancs de 1 mm. à 2-3 cm. de diamètre.

Ganglions juxta-pancréatiques tuméfiés. Nombreuses pétéchies sur les muqueuses jéjunales et caecales.

Histologie : Foie : extrême nécrose du parenchyme frappant la moitié ou les deux tiers de l'organe. Zones nécrosées bien limitées, plutôt centro-lobulaires. Prolifération cellulaire, autour des espaces portes et par groupes isolés au voisinage des zones nécrosées, faite de lymphocytes et de larges cellules mononucléées, quelques formes géantes à noyau unique grand et clair ou plusieurs petits noyaux foncés. Protoplasme contient souvent des G. R. et G. B. phagocytés. Cellules semblables dans les parois des ramifications de la veine porte et de l'artère hépatique. Prolifération des cellules endothéliales de ces vaisseaux.

Rate : Nécrose abondante, bien circonscrite. Aspect analogue à celui du foie. Mêmes cellules réticulaires en phagocytose. Veines, artères, artérioles et sinus bouchés à certains endroits par la prolifération intense des cellules endothéliales.

Ganglions : Mêmes zones de nécrose. A la périphérie des zones de nécrose et près de la capsule, nombreux foyers formés de lympho., de grands mononucléaires et de cellules endothéliales. Sinus engorgés, par endroits, de larges cellules endothéliales à protoplasme acidophile contenant souvent des débris phagocytés à noyau vésiculaire, parfois multinucléés.

Bactériologie : Toutes les recherches faites immédiatement *post-mortem* sont restées négatives. Aucune agglutination, par le sérum, de B. Tularense et de B. Abortus.

Diagnostic : Une étiologie infectieuse (tularémie, un moment envisagée à cause d'un contact avec lapins et chat) et une étiologie toxique (intoxication par vapeurs de vernis) sont écartées. Il en est de même pour les diagnostics de fièvre typhoïde, fièvre ondulante, typhus, maladie des Montagnes Rocheuses, leucémies. L'auteur conclut, per exclusionem, à une forme atypique de maladie de Hodgkin. Il n'envisage pas les réticulo-endothélioses, qu'il semble méconnaître. Mais ce cas a été rangé, à juste titre, dans le cadre des réticuloses par SCOTT et ROBB-SMITH.

OBS. 18. — DUSTIN et WEIL : *La réticulose syncytiale* (formé particulière de réticulo-endothéliose avec anémie grave). (1936.)

Homme de 46 ans, chauffeur d'auto. Une intoxication par le benzol, un moment incriminée, n'a pu être retenue.

Début brusque, asthénie, dyspnée, toux; puis œdème mal-léolaire, anorexie, céphalée.

Hospitalisé trois semaines après le début : aspect de grande anémie, subictère, œdème des malléoles et des mains, impression d'infiltration de tout le corps. Purpura généralisé.

Foie débordant de 8 cm. le rebord costal, lisse et indolent. Rate débordant de 2 cm., douloureuse. Pas de ganglions palpables.

Température 38°.

Sang : Gr. 780.000; Gb. 11.200; Hb. 12 %; V. G. 0,8 %; Poly. 42 %; Métamyélo. 2 %; Lympho. 56 %. Anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, nombreuses hématies nucléées, mais pas de mégalo blasts.

Temps de saignement : 17 minutes; T. C. : 3 minutes, signe du lacet positif.

Evolution : rapide, augmentation de l'asthénie, du purpura et de la tendance hémorragique.

Mort un mois après le début apparent de la maladie.

Autopsie : Nombreuses pétéchies viscérales. Foie, 2.760 gr., brunâtre, lisse, sans aucune formation tumorale. Rate, 750 gr., ferme, brune, sans aucune formation tumorale, ni aucune réaction granulomateuse visible macroscopiquement.

Histologie : réactions systématiques généralisées et très particulières des cellules R. E.

Foie : Infiltration diffuse, portale, sinusale et sous-capsulaire, riche en cellules. Ces cellules comprennent :

1° de petits éléments formés de lymphocytes, de quelques plasmocytes et neutrophiles.

2° des cellules de taille moyenne qui représentent la majeure partie des éléments constituant l'infiltration; forme globuleuse, noyau arrondi ou échancré, assez clair à chromatine fine et un ou deux nucléoles bien visibles. Mitoses rares. Ce sont donc des histiocytes.

3° des cellules de grande taille, assez abondantes. Elles dérivent des cellules précédentes et peuvent ainsi réaliser trois aspects :

— ou bien, cellules géantes à noyau ovoïde unique pourvu de plusieurs nucléoles,

— ou bien, cellules géantes à noyau bourgeonnant plurilobé du type mégacaryocytaire ou lymphogranulomateux,

— ou bien, et c'est l'éventualité la plus fréquente, de grands symplastiques richement plurinucléés.

Il y a, d'ailleurs, toutes les formes de passage entre les histiocytes de taille moyenne et ces éléments géants.

A noter que les cellules de Küpffer ne paraissent guère modifiées, ni comme nombre, ni comme dimensions.

Rate : Corpuscules de Malpighi petits et atrophiques. Pulpe rouge profondément transformée et submergée par une intense prolifération histiocytaire. Cette prolifération cellulaire est faite principalement de cellules globuleuses à noyau clair, de type histiocytaire et de très nombreux éléments gigantesques, plurinucléés, symplastiques.

Ganglions et moelle osseuse : présentent la même prolifération histiocytaire et les mêmes éléments géants, soit du type mégacaryocytaire, soit du type syncytial.

Diagnostic : Forme spéciale de réticulose : réticulose syncytiale.

OBS. 19. — ZOLEZZI : *Réticulo-endothéliose aiguë aleucémique systématisée*. (1937.)

Homme de 57 ans, sans antécédents particuliers.

Début marqué par une hémorragie buccale importante, succédant à une extraction dentaire; puis asthénie, anorexie.

Examen : Le foie et la rate débordent le rebord costal de 2 cm.

Fièvre.

Sang : G. R. 1.100.000; Hb. 29 %; V. G. 1,3; plaquettes 80.000; G. B. 4.300; Neutro. 16 %; Baso. 0; Eosino. 0; Lympho. 14 %; Grands Mono. 20 %; Monoblastes 30 %; Cellules réticulaires 14 %; Hémocytoblastes 3 %; Cell. de Türk 1 %; Cell. de Rieder 2 %.

Evolution : Persistance de la fièvre (40°), hémorragies importantes.

Mort au bout d'une évolution totale de 11 semaines.

Autopsie : Augmentation modérée du volume de la rate, du foie et des ganglions.

Histologie : Rate : intense prolifération et infiltration de cellules monocytaires, forte quantité de cellules riches en pigments; quelques cellules multinucléées. Foie : prolifération intense des cellules de Küpffer et infiltration diffuse de grandes cellules mononucléées. Ganglions : prolifération et infiltration de grands mononucléaires.

Diagnostic : L'auteur conclut à une réticulo-endothéliose aiguë aleucémique.

OBS. 20. — SCOTT et ROBB-SMITH : *Réticulose histiocytaire médullaire*. (1939.)

1^{re} OBSERVATION. — Homme de 48 ans. Pas d'antécédents particuliers.

Début : Tuméfaction de la région occipitale droite, puis des deux côtés du cou et de la figure, puis de chaque aisselle. Asthénie, anorexie, toux sèche.

Hospitalisé 4 semaines après le début. Température 104° F., dyspnée, sueurs. Ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux légèrement augmentés de volume, mobiles, indolents. Foie déborde de 2 cm. Rate non palpable.

Sang : G. R. 4.580.000; Hb. 86 %; G. B. 2.200; P. neutro. 59 %; Eosino. 2 %; Baso. 0,5 %; Lympho. 35 %; Monoc. 3,5 %. Hémoculture stérile. B. W. négatif.

Radio. thoracique : Grosse augmentation des ganglions médiastinaux.

Evolution : Température continue entre 102° et 104° F. Apparition de purpura généralisé. Augmentation de volume de la rate. Altération rapide de l'état général.

Mort au bout d'une évolution totale de 8 semaines.

Autopsie : Nombreuses pétéchies viscérales. Broncho-pneumonie de la base droite. Augmentation de volume importante des ganglions médiastinaux et bronchiques, plus modérée des ganglions mésentériques et rétropéritonéaux. Foie volumineux, pâle et gras. Rate, 450 gr., parsemée de petits nodules blancs.

Histologie : Ganglions : follicules réduits à quelques amas de lympho. Au niveau des follicules et principalement au niveau de la médullaire et des sinus, prolifération cellulaire importante comprenant :

1° des *prohistiocytes*, cellules de 12 à 14 microns de dia-

mètre, à contours irréguliers, à cytoplasme éosinophile, à noyau rond ou ovale de 9 microns de diamètre, riches en basichromatine. Pas de nucléoles, mais mitoses fréquentes.

2° des *histiocytes* typiques, en *érythrophagocytose active*.

3° *quelques cellules multinucléées* de deux types :

— soit à type de cellules de Sternberg,

— soit grande cellule à cytoplasme éosino. à noyau contourné riche en chromatine, *ressemblant à un pro-histiocyte géant*.

Quelques zones de nécrose. Trame de réticuline normale. Pas d'augmentation du collagène.

Rate : Prolifération cellulaire analogue à celle des ganglions dans la pulpe, les sinus, et les corpuscules de Malpighi qui sont réduits à quelques lymphocytes. Cellules endothéliales des sinus en prolifération. Sidéropexie marquée. Dans certains amas de cellules réticulaires, fibrilles de réticuline. Nombreuses aires de nécrose focale.

Foie : Prolifération de cellules réticulaires (ou histiocytaires) et de pro-histiocytes dans les tissus périportaux et dans les sinus. Prolifération des cellules de Küpffer. Toutes ces cellules contiennent de nombreuses hématies phagocytées. Dégénérescence graisseuse. Sidéropexie au niveau des cellules hépatiques et des cellules de Küpffer.

Moelle osseuse : Erythropoïèse et granulopoïèse accompagnées de prolifération réticulaire et prohistiocyttaire, mais moins marquée que dans les autres organes.

Aires de prolifération cellulaire semblable dans le tissu interstitiel du rein, du myocarde et autour des vaisseaux et des glandes sudoripares du derme.

2° OBSERVATION. — Homme de 31 ans. Pas d'antécédents particuliers.

Début : Dyspnée, asthénie, puis fièvre rémittente.

Hospitalisé une première fois, un mois après le début : gros foie et grosse rate. Ganglions perceptibles au niveau des triangles cervicaux postérieurs.

Sang : Hb. 65 % ; G. B. 3.000. Anémie avec polychromatophilie. Pas de changement de la formule leucocytaire.

Zona thoracique 3 mois après l'entrée.

Sorti au bout de 3 mois de séjour, il est réadmis 3 semaines plus tard. Pâleur, émaciation, température 102° F. Adénopathies généralisées.

Rate déborde de 22 cm., ferme et indolente. Foie déborde de 13 cm. Légère ascite.

Sang : G. R. 2.850.000; Hb. 55 %; G. B. 844. Neutrophiles jeunes 1 %; Segmentés 62 %; Lympho. 27 %; Monoc. 9 %; Formes non classées 1 %. B. W. négatif. Radio. thoracique normale.

Evolution : Fièvre persistante (103° F. le soir), puis dysphagie, stridor, ictère.

Mort au bout de 8 mois d'évolution totale.

Autopsie : *Gangrène laryngée*, broncho-pneumonie des deux bases, pétéchies viscérales. Foie : 2.900 gr., pâle. Rate : 950 grammes, brun rouge, parsemée de nodules blancs, 2 vieux et 2 récents infarctus. Intumescence des ganglions mésentériques rétropéritonéaux et superficiels. Moelle osseuse brun rouge avec de petits nodules blancs.

3^e OBSERVATION. — Homme, 41 ans. Sans antécédents particuliers.

Début brusque, asthénie, dyspnée. Œdème des jambes transitoire, puis fièvre persistante et sueurs nocturnes.

Hospitalisé 4 semaines après le début. Température 101°, pâleur, gingivorragies, adénopathies cervicales, axillaires et inguinales modérées.

Rate déborde de 8 cm., foie de 3 cm.

Sang : G. R. 2.780.000; Hb. 50 %; polychromatophilie et anisocytose; G. B. 1.000. Neutro. jeunes 1 %; Bandform 7 %; Segmentés 48 %; Lympho. 31 %; Monocytes 13 %. Plaquettes 70.000.

Ponction sternale : peu riche en cellules, granulopoïèse à type promyélocytique, érythropoïèse orthoblastique active.

Epreuve à l'adrénaline : pas de cellules primitives dans le sang. B. W. négatif. Radio. thoracique normale.

Evolution : fébrile (105°). Ictère puis purpura. Leucocytes 750 par mmc. avec 56 % de neutrophiles, plaquettes 8.200. Angine nécrotique quelques jours avant la mort.

Mort au bout d'une évolution totale de 11 semaines.

Autopsie : Broncho-pneumonie droite. Augmentation modérée de tous les ganglions superficiels et viscéraux. Foie : 2.200 gr. Rate : 1.720 gr. avec plusieurs infarctus.

Histologie : semblable aux cas précédents. Dans les poumons, un nodule sous-pleural est constitué par des cellules réticulaires proliférées, parois alvéolaires épaissies par une

prolifération de cellules réticulaires et de lympho. Alvéoles remplies de phagocytes alvéolaires.

4° OBSERVATION. — Homme, 52 ans.

Début : asthénie, douleurs abdominales.

Hospitalisé 2 mois après le début. Température 101°. Amaigrissement, pâleur. Pharynx normal. Adénopathies sus-claviculaires et axillaires. Foie augmenté de volume. Rate non palpable.

Sang : G. R. 1.490.000; Hb. 29 %; anisocytose, poïkilocytose. G. B. 1.900. Bandform 6 %; Segmentés 48 %; Eosino. 1 %; Lympho. 37 %; Monoc. 8 %.

B. W. négatif.

Evolution : Fièvre intermittente (102°), la rate devient palpable. Œdèmes des jambes et purpura étendu.

Mort au bout d'une évolution totale de 3 mois.

Autopsie : Augmentation de volume modérée de tous les groupes ganglionnaires. Pétéchies péricardiques. Foie : 2.130 grammes. Rate : 954 gr.

Nous n'avons pas rapporté en détail l'histologie de ces trois derniers cas qui ressemblent de très près aux premiers. Voici d'ailleurs les caractères généraux donnés par les auteurs : Prolifération cellulaire systématisée du tissu lympho-réticulaire. Association de 3 types cellulaires : pro-histiocytes, histiocytes et cellules géantes. Erythrophagocytose. Mitoses fréquentes dans les pro-histiocytes. Sidéropexie. Sièges de ces lésions : de préférence, zone médullaire des ganglions et de la rate (d'où le nom donné par les auteurs), tissu périportal du foie, moelle osseuse, mais aussi dans le tissu interstitiel des reins, poumons, myocarde. Fréquemment, aires nécrotiques et aires hémorragiques. Pas de développement du collagène.

Diagnostic : Les auteurs envisagent les rapports de ces cas avec le lymphadénome vrai, le lymphogranulome malin, les leucoses aiguës. Ils concluent à une maladie nouvelle suffisamment individualisée : la réticulose histiocytaire médullaire.

CONCLUSIONS

I. — On peut grouper, sous le nom de *Réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne*, un certain nombre d'observations, qui ont des traits cliniques, anatomiques et évolutifs communs, assez nettement individualisés pour justifier la création d'un cadre anatomo-clinique particulier.

II. — Ces caractères communs sont :

a) *Anatomiques* : tuméfaction constante, mais d'importance variable, de la rate, du foie et des ganglions; prolifération diffuse des cellules réticulo-endothéliales, formée en majorité d'histiocytes, à pouvoir phagocytaire développé, associés en proportion variable à des cellules géantes de types divers.

b) *Cliniques et évolutifs* : splénomégalie importante associée à une augmentation de volume variable du foie et des ganglions; syndrome infectieux; tendance hémorragique; anémie avec leucopénie et tendance à la mononucléose; évolution aiguë et fatale.

III. — Certaines observations ont été décrites comme des réticulosarcomes ou comme des lymphogranulomatoses malignes atypiques. L'étude anatomique conduit à les en distinguer nettement et à envisager l'idée d'une maladie de système caractérisée par un type réactionnel spécial histiocytaire et giganto-cellulaire.

IV. — L'évolution et les symptômes la rapprochent des leucoses aiguës; mais l'étude des tissus hémopoïétiques par ponction ou sur coupe la distingue nettement de celles-ci. Il faut donc un cadre particulier pour cette affection distincte.

V. — L'étiologie de la réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne est aussi obscure que celle des leucoses aiguës et chroniques. Les mêmes questions pathogéniques et donc nosologiques se posent à propos de ces deux groupes d'affections différentes. Elles ne peuvent être à l'heure actuelle que posées.

Vu :
Le Président,
M. JEAN TROISIER.

Vu :
Le Doyen,
M. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
M. CARCOPINO.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Ch.), BARIÉTY (M.) et DESBUCQUOIS (G.). — Granulomatose maligne à forme splénique pure. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris*, 1931, pp. 937-942.)
- ALBOT (G.) et WEILL (J.). — Les réticulosarcomes. (*Nutrition*, 1938, t. 8 pp. 37-73.)
- AKIBA (R.). — Ueber Wucherung der Retikulo-endothelien in Milz und Lymphknoten und ihre Beziehung zu den leukämischen Erkrankungen. (*Virch. Arch.*, 1926,; t. 260, pp. 262-270.)
- ANTOINE, RAYBAUD et JOUVE. — Leucémie avec réticulose. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris*, 1937, pp. 42-44.)
- AUBERTIN et KINDBERG. — Pathologie de la rate. (*Nouveau Traité de Médecine Roger-Widal-Teissier*.)
- BARANTCHIK (M.-J.). — Un cas de réticulose leucémique aiguë. (*Medizinskoie Obozrenie*, 1928, t. 32.)
- BASERGA. — Le malattia del sistema reticoloendoteliale. (*Haematologica*, 1933, t. 14, pp. 61-123.)
- BEAVER (D.-C.) et JOHNSON (R.-W.). — A probable unusual case of Hodgkin's disease. (*Journ. of Labor. and Clinical Medic.*, 1933-34, t. 19, pp. 625-633.)
- BENECKE (E.). — Ueber Reticulosarkomatose. (*Virch. Arch.*, 1932, t. 286, pp. 693-701.)
- BIANCHI (C.). — Splenomegalia mieloide aleucemica. (*Haematologica*, 1921, pp. 65-124.)
- BÖHNE (C.) et HUISMANS (L.). — Beiträge zur Kenntnis der chronischen leukämischen Reticuloendotheliosen. (*Virch. Arch.*, 1932, t. 283, p. 575-592.)

- BORRISOWA (A.). — Beiträge zur Kenntnis der Bantischen Krankheit und Splenomegalie. (*Virch. Arch.*, 1903, t. 172, pp. 108-157.)
- BUCHEM (Van) et BOTMAN. — Réticulo-endothéliose et normoblastose. (*Nederlansch Tijdsch. voor Geneesk.*, 1939, an. 83, p. 4022.)
- BYKOWA (O.). — Zur Frage der Systemretikulose. (*Virch. Arch.*, 1929, t. 273, pp. 255-265.)
- CATTANEO (L.). — Le reticoloso-endoteliosi sperimentali. (*Haematologica*, 1932, t. 13, pp. 243-258.)
- CAZZAROLI (C.) et COLOMBO (P.). — Sopra un caso di reticolo-endothelioma delle ghiandole axillo-cervicali, a decorso febbrile benigno. (*Rivista di Clinica Medica*, 1937, pp. 67-89.)
- CHEVALLIER (P.) et BERNARD (J.). — La maladie de Hodgkin. (Masson, Paris, 1932.)
- CIÒNI (C.). — Limiti formali ed espressioni affini tra reticolo-endoteliosi e leucemie. (*Arch. di pat. e Clin. med.*, 1938, t. 18, pp. 189-270.)
- CLÉMENT (R.) et DELON (J.). — Réticulo-endothéliose aiguë monocytémique (Adénolymphoïdique aiguë, mononucléose infectieuse, angine à monocytes?). (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*. Séance du 8 novembre 1940.)
- CORNIL (L.), MOIROUD (P.) et MOSINGER. — Réticulo-sarcomatose ganglionnaire à début rétrogastrique. (*Soc. de Méd. de Marseille*. Séance du 9 juillet 1932, in *Archives de Méd. générale et coloniale*, 1932, p. 600.)
- CRACIUN (E.-C.) et CAFFÉ (L.). — La réticulo-endothéliose comme réaction de système. (*Le Sang*, 1933, t. 7, pp. 336-338.)
- CRACIUN (E.-C.), PAPAZOL et URSU. — Réticulose expérimentale par les rayons X. Arguments indirects en faveur du trialisme leucocytaire. (*Arch. Roumaines de pathol. expériment. et de microbiologie*, 1933, t. 6, p. 207.)
- CRACIUN (E.-C.) et URSU (A.). — Le réticulosarcome des ganglions lymphatiques. (*Bull. Ass. Fr. Cancer*, 1933, t. 22, p. 711.)
- CREVELD (Van) et TER POORTEN. — Réticulo-endothéliose infectieuse avec localisations particulières dans les poumons, la moelle des os des jambes et le thymus. (*Nederlandsch Tijdsch. voor Geneeskunde*, 1935, t. 79, p. 3947.)
- CURTIS (E.) et DOUMER (E.). — Étude d'un cas de lympho-

- granulomatose splénique à évolution fibreuse ou fibrogranulomatose simulant un néoplasme. (*Annal. Anat. path. et d'Anat. normale médico-chir.*, 1929, t. 6, pp. 3-36.)
- DAMESHEK (W.). — Proliferative Diseases of the Reticulo-endothelial System : II aleukemic Reticulosis. Report of a case. (*Folia Haematologica* 1933, t. 49, pp. 64-83.)
- DEBENEDETTI (R.) et FLORENTIN (P.). — Etude des rapports entre la monocytose sanguine et le tissu R. E. à propos d'un cas d'endothélite généralisée. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1931, pp. 739-742.)
- DERISCHANOFF (S.-M.). — Ueber die Systemhyperplasien des Retikuloendothels. (*Frankf. Z. f. Path.*, 1931, t. 41, pp. 184-192.)
- DOWNEY (H.), PALMER (M.) et POWELL (C.). — The origin of the Megacaryocytes in the spleen and liver in a case of Atypical myelosis. (*Folia Haematologica*, 1930, t. 41, pp. 55-72.)
- DUBINSKAJA (B.). — Ueber die Riesenzellenformen der Myelose. (*Virchow's Arch.*, 1928, t. 270, pp. 192-204.)
- DUMONT (Ch.). — La myélose aleucémique mégacaryocytaire. (*Thèse de Lyon*, 1933.)
- DUSTIN (A.-P.) et WEIL (O.). — La réticulose syncytiale (forme particulière de réticulo-endothéliose avec anémie grave). (*Le Sang*, 1936, t. 10, pp. 1-37.)
- EPSTEIN (E.). — Die generalisierten affektionen des histiocytaeren Zell-systems (Histiocytomatosen). (*Med. Klinik*, 1925, t. 21 pp. 1501-1542.)
- EWALD (O.). — Die leukämische Retikuloendotheliose. (*Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1923, t. 142, pp. 222-228.)
- FAVRE (M.) et CROIZAT (P.). — Caractères généraux du granulome malin tirés de son étude anatomo-clinique. (*Rapport à la III^e Réunion plénière de la Société Anatomique. Annales d'Anat. Pathol.*, 1931, t. 8, pp. 838-900.)
- FAVRE (M.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.). — La myélose aleucémique mégacaryocytaire. (*Annales de Méd.*, 1934, t. 35, pp. 1-43.)
- FELLER (A.) et RISAK (E.). — Zur Kenntnis der Retikuloendotheliosen. (*Fol. Haematol.*, 1931, t. 43, p. 377.)
- FERRANINI. — Réticulo-endothéliose spléno-hépatomégalyque. (*The Chinese Medical Journal*, 1935, t. 49, p. 273.)
- FIESSINGER (N.), LARGET (M.), ISIDOR (P.). — Une forme ex-

- ceptionnelle de réticulose splénique. (*Ann. d'anat. path.*, 1938, t. 15, pp. 897-906.)
- FIRKET (J.) et DE SOUZA CAMPOS (E.-S.). — Generalized megacaryocytic Reaction to saponin. (*Bull. of the J. Hopkins Hosp.*, 1922, t. 33, pp. 271-283.)
- FOOT (A.). — Technic for demonstrating reticulum fibres in Zenker fixed sections. (*J. Labor. a clin. Med.*, 1924, t. 9.)
- FOOT (N.-C.) et OLCOTT (C.-T.). — Report of a case of non lipoid histiocytosis (Reticulo-endotheliosis) with autopsy. (*The American Journ. of Path.*, 1934, vol. X, pp. 81-97.)
- FOULON (P.). — La place nosologique de la lymphogranulomateuse. (*Thèse de Paris*, 1932.)
- FOULON (P.). — Réticulo-endothéliose simulant la lymphogranulomateuse de Paltauf-Sternberg. (*Société anatomique*, 3 mai 1934.)
- GOLDSCHMID (E.) et ISAAC (S.). — Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparats. (*Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1921, t. 138, p. 291.)
- GOLDZIEHER (M.-A.) et HORNICK (O.-S.). — Reticulosis. (*Arch. of Pathologie*, 1931, t. 12, p. 773.)
- GOORMAGTICH (M.-N.). — Contribution à l'étude de la prolifération maligne du tissu R. E. (*Bulletin de l'Académie Royale de Méd. de Belgique*, 1926, pp. 812-832.)
- GRÉVILLIOT (E.). — Sur un cas de réticulogranulomateuse maligne diffuse à prédominance cutanéomusculaire avec état leucémique terminal. (*Thèse de Strasbourg*, 1932.)
- GUICHARD (A.). — La granulomateuse maligne de Paltauf-Sternberg et ses limites. (*Thèse de Lyon*, 1932.)
- GUIZZETTI (H.-Cl.). — Zur Frage der Infektiös bedingten Systemerkrankungen des reticulo-endothelialen Apparates in Kindesalter. (*Virch. Arch.*, 1931, vol. 282, pp. 194-208.)
- HITTMAIR (A.-V.). — Über die sogenannte Retikulo-endotheliose. (*Folia haematologica*, 1928, t. 37, pp. 368-376.)
- HUGONOT (G.) et SOHIER (R.). — Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique et tuberculose. (*Le Sang*, 1935, t. 9, pp. 933-952.)
- KLOSTERMEYER (W.). — Über eine sogenannte aleukämische Reticulose mit besonderer Beteiligung des Mager-Darmkanals. (*Beitr. zur path. An. und allg. Path.*, 1934, t. 93, pp. 1-10.)
- KRAHN (H.). — Retikuloendotheliale Reaktion oder « Reti-

- kuloendotheliose ». (*Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, 1926, t. 159, pp. 179-201.)
- LAGUESSE (Ed.). — Système R. E. et histiocytes. (*Echo Méd. du Nord*, 1927, N^{os} 37, 38, 39.)
- LAUBRY (Ch.) et MARCHAL (G.). — Article Réticulo-endothéliomes (ou histiocytomes). (*Nouveau Traité de Pathologie interne*, t. III, 2^e partie. Doin, Paris, 1933.)
- LAZZARINI (L.). — Reticulo-endoteliosi con sindrome di leucemia linfatica acuta. (*Ospedale Maggiore*, 1930, t. 18, pp. 33-42.)
- LETTERER (E.). — Aleukämische Retikuloze. (*Frankf. Z. f. Path.*, 1924, t. 30, pp. 377-394.)
- LOEPER (M.) et MALLARMÉ (J.). — Le système réticulo-endothélial dans l'étude de la moelle osseuse par ponction sternale. (*Nutrition*, 1938, t. 8, pp. 75-85.)
- LOYGUE (G.) et CLARION (J.). — Lymphadénie aleucémique atypique, ganglionnaire et viscérale, à évolution aiguë : granulome malin. (*Bulletin et Mémoires de la Société Méd. des Hôp. de Paris*, 6 mai 1921, pp. 662-665.)
- MARCANDIER et THOMAS. — Endothéliome à localisations multiples des ganglions lymphatiques. (*Bulletin de l'Ass. Fr. p. l'étude du Cancer*, 1930, t. 19, pp. 381-385.)
- MÉNÉTRIÉR. — Le Cancer. (*Nouveau Traité de Méd. et Thérap.*, Brouardel, Gilbert et Carnot, t. 13 bis, pp. 1030-1038.)
- MERKLEN, WOLF et BOLTZ. — Les monocytoses en clinique. (*Revue de Méd.*, 1927, N^o 8.)
- MERKLEN (Pr.). — Le système réticulo-endothélial. (*Paris Médical*, 28 juillet 1928.)
- MERKLEN (Pr.) et WOLF (M.). — Leucémie à monocytes. (*Revue de Méd.*, 1928, t. 45, pp. 153-213.)
- MESSIMY (R.). — Le tissu R. E. et les splénomégalias. (*Nutrition*, 1938, t. 8, pp. 87-105.)
- MESSIMY (R.). — Les Réticulo-fibroses de la rate. (Vigot frères, édit., Paris, 1936.)
- MIDY (R.-M.). — Le conjonctif histiocyttaire (Système réticulo-endothélial). (2^e éd., Masson, Paris, 1926.)
- MIZON. — La Splénomégalie myéloïde aleucémique. (*Thèse de Lille*, 1930, N^o 33.)
- MONDON (H.) et DULISCOÛËT (R.). — Cas de maladie de Hodgkin à prédominance splénique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1929, pp. 1346-1353.)
- NOBÉCOURT (P.). — Les formes splénomégaliques de la lym-

- pho-granulomatose maligne. (*Trib. Méd.*, 1930, p. 50; *Clin. Méd. des Enfants*, 1930, t. 8, pp. 351-376.)
- NORDENSON (N.-G.). — Reticulo-endotheliosis. Report of a case. (*Act. Pathol. et Micr. Scandinavica*, 1933, Supplément 16, pp. 255-268.)
- OBERLING (Ch.). — Le système réticulo-endothélial. (*Ann. Anat. Path.*, 1924, t. I, pp. 87-105.)
- OBERLING (Ch.). — Les réticulosarcomes et les réticulo-endothéliosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d'Ewing). (*Bulletin de l'Assoc. Fr. pour l'étude du cancer*, 1928, pp. 259-296.)
- OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — Les réticuloses et les réticulo-endothélioses. Etude anatomo-clinique et expérimentale. (*Le Sang*, 1934, t. 8, pp. 892-924.)
- OBERLING (Ch.) et RAILEANU (C.). — Nouvelles recherches sur les réticulo-sarcomes (sarcomes d'Ewing). (*Bull. de l'Assoc. Fr. pour l'étude du cancer*, 1932, pp. 333-347.)
- PARAF et ABAZA. — Splénome à métastases pleuro-pulmonaires. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 31 mars 1933.)
- PENZOLD. — La réticulose considérée comme une affection systématique de l'appareil réticulo-endothélial. (*Arch. für Klinische Medizin*, 1937, t. 180, p. 88.)
- PITTALUGA (G.). — Los enfermedades del sistema reticulo-endothelial. (*Annales de Medicina Interna*, 1934, t. 3, p. 291.)
- PITTALUGA (G.). — Les fonctions et les maladies du système réticulo-endothélial. (*Bruxelles Médical*, 1938, an. 18, pp. 330-343.)
- RAVINA (A.). — La réticulose médullaire histiocyttaire. (*Presse médicale*, 1940, pp. 712-713.)
- REINSTORFF. — Atypische Lymphogranulomatose. (*Fr. Zeitschr. f. Pathol.*, t. 38.)
- RIBBERT (H.). — Abscheidung intravenös injizierten Carmins in den Geweben. (*Zeitschr. f. allg. Physiol.*, 1904, t. 4, p. 201.)
- RICHTER (M.-N.). — Generalized reticular cell sarcoma of lymphnodes associated with lymphatic leukemia. (*Am. J. Path.*, 1928, t. 4, pp. 285-292.)
- ROBB-SMITH (A.-H.-T.). — Reticulosis and reticulosarcoma : histological classification. (*J. Path. et Bact.*, 1938, t. 47, pp. 457-480.)
- ROSS (J.-M.). — The pathology of the reticular tissue, illus-

- trated by two cases of reticulosis with splenomegaly and a case of lymphadenoma. (*J. Path. Bact.*, 1933, t. 37, pp. 311-329.)
- ROULET (F.). — Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten. (*Virchow's Arch.*, 1930, t. 277, pp. 15-47.)
- ROULET (F.). — Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms der Lymphknoten und anderer Lymphoïden Organe. (*Virch. Arch.*, 1932, t. 286, pp. 702-732.)
- ROUSSY (G.) et OBERLING (Ch.). — Akute, wahrscheinlich infektiöse aleukämische Retikuloose bei einem Säugling. (*Wiener Med. Woch.*, 1934, pp. 407-413.)
- ROVERSI et SALARIS. — Leucemia monocitica e leucemia reticoloendoteliale. (*Haematologica*, 1938, t. 19, pp. 735-826.)
- SABRAZÈS (J.) et DUPÉRIÉ (R.). — Reticulo-endotheliosarcome de la rate. (*Bull. de l'Association des Anatomistes*, 1929, pp. 454-464.)
- SACHS (F.) et WOHLWILL (F.). — Systemerkrankungen des reticuloendothelialen Apparats und Lymphogranulomatose. (*Virch. Arch.*, 1927, t. 264, pp. 640-668.)
- SANNICANDRO (G.). — Reticoloendoteliosi leucemica con manifestazioni cutanee purpuriche papulose ed ecchimotiche. (*Haematologica*, 1934, t. 15, pp. 433-443.)
- SCHULTZ (A.), WERMETER (F.) et PUHL (H.). — Eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates (Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates). (*Virch. Arch.*, 1924, t. 252, pp. 519-549.)
- SCOTT (R.-B.) et ROBB-SMITH (A.-H.-T.). — Histiocytic medullary reticulosis. (*The Lancet*, 1939, pp. 194-198.)
- SIWE (A.). — Die Reticulo-endotheliose, ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. (*Zeitschr. f. Kinderheil.*, 1933, t. 55, pp. 212-247.)
- SPERONI (D.) et LLAMBIAS (J.). — Sobre un caso de splenomegalia con hemocitoeritroblastemia y megacaryocytosis tissural. (*Prensa medica Argentina*, 1929, t. 15, pp. 1513-1520.)
- STEVENIN (H.), BERGERET (A.), ALBOT (G.) et LELOURDY. — Le réticulosarcome de la rate. (*Presse Médicale*, 1935, pp. 382-384.)
- SWIRTSCHESKAWA (B.). — Ueber leukämische Retikulo-endotheliose. (*Virchow's Arch.*, 1928, t. 267, pp. 456-476.)
- TERPLAN (K.). — Ueber akute aleukämische « Retikuloose ».

- (*Verhandlungen der Deutsch. Pathol. Gesells.*, 1930, t. 25, pp. 69-77.)
- TERPLAN (K.) et MITTELBACH (M.). — Beiträge zur Lymphogranulomatose und zu anderen eigenartigen, verallgemeinerten Granulomen der Lymphknoten. (*Virch. Arch.*, 1929, t. 271, p. 759.)
- TROISIER (J.). — La leucémie aviaire. (*Encyclopédie médico-chirurgicale* (Sang - Système végétatif, fasc. 13.019), Paris, 1937.)
- TROISIER et SIFFERLEN. — Leucose et sarcomatose des poules. Unité de virus. (*Ann. Institut Pasteur*, 1935, t. 55, pp. 501-517.)
- TSCHISTOWITCH (T.) et BYKOWA (O.). — Retikulose als eine Systemerkrankung der blutbildenden Organe. (*Virch. Arch.*, 1928, t. 267, pp. 91-105 et *Journal dla ousswerschenstwo-wania wrtatschei*, 1927, t. 5, pp. 493-495.)
- UEHLINGER (E.). — Aleukämische Retikulose. (*Beiträge zur path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1929, t. 83, pp. 719-746.)
- UGRIUMOW (B.). — Ein Fall von akuter Retikulo-Endotheliose. (*Centralblatt f. allg. Path. u. Path. An.*, 1928, t. 42, pp. 103-106.)
- UHER (V.). — Ein Beitrag zu den Reticuloendotheliosen. (*Virch. Arch.*, 1933, t. 289, p. 504.)
- UNGAR (H.). — Ein Fall von subleukämischer lymphocytärer Reticuloendotheliose mit Uebergang in reticuloendotheliales Sarkom des Humerus. (*Beiträge Path Anat.*, 1933, t. 91, pp. 59-81.)
- VARADI (St.). — Contribution à la connaissance de la cytologie des myélomes. (*Le Sang*, 1937, t. 11, pp. 689-721.)
- VARADI (St.). — Réticulosarcome leucémique (Réticulo-lympho-leucosarcomatose). (*Le Sang*, 1939, t. 13, pp. 1-20.)
- WASSILJEF (A.-A.). — Eine eigenartige Form der Knochenmarksystemerkrankung mit Osteosklerose. (*Virch. Arch.*, 1929, t. 271, p. 134.)
- WECHTL (E.-K.). — Unter den Bilde einer aplatischen Anämie verlaufende Wucherungsvorgänge des Gefäßbindegewebes (sogenannte Reticuloendotheliosen). (*Virch. Arch.*, 1934, t. 292, pp. 401-416.)
- WEIL (P.-E.), CHEVALLIER (P.) et SÉE (G.). — Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique. (*Le Sang*, 1933, t. 7, pp. 773-789.)

- WEIL (P.-E.), PERLÈS (S.) et FOUREST. — Un cas de réticulo-sarcome leucémique. (*Le Sang*, 1939, t. 13, pp 937-954.)
- WIHMAN (G.). — Fall von Reticuloendotheliose. (*Virch. Arch.*, 1931, t. 282, pp. 181-193.)
- WYSHEGORODZEWA (W.-D.). — Zur Atiologie der Reticuloendotheliosen. (*Folia Haematologica*, 1935, t. 53, pp. 253-265.)
- ZOLEZZI (G.). — Reticolo endoteliosi sistematica acuta aleucemia. (*Clinica Medica Italiana*, 1937, an. 68, pp. 131-144.)

